

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-124859

⑬ Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)5月14日

C 07 C 233/58
A 01 N 37/10
37/188519-4H
6779-4H
Z 6779-4H※

審査請求 未請求 請求項の数 51 (全56頁)

⑮ 発明の名称 フェニル基を含むアミドをベースとする抗真菌薬

⑯ 特 願 平1-227265

⑰ 出 願 平1(1989)9月1日

優先権主張 ⑱ 1988年9月1日 ⑲ フランス(FR) ⑳ 88 11665

㉑ 発 明 者 レジス・ペバン フランス国、69140・リルー・ラ・バブ・モンテー・カストラーヌ、27

㉒ 発 明 者 クリステイアン・シュミッツ フランス国、69480・アンス、ボミエ、シユマン・ドウ・サン・トリ(番地なし)

㉓ 発 明 者 ギーベルナル・ラクロワ フランス国、69009・リヨン、ラ・デュシエール、パルモン・332・エフ

㉔ 出 願 人 ローヌーブーラン・アグロシミ フランス国、69009・リヨン、ルウ・ビエール・ペイゼ、14-20

㉕ 代 理 人 弁理士 川口 義雄 外2名

最終頁に続く

明 細 書

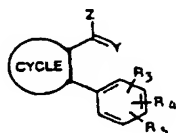
に置換され、

1. 発明の名称

フェニル基を含むアミドをベースとする抗真菌薬

2. 特許請求の範囲

(1) 式(I)



FORMULA 1

〔式中、

・ 半円で囲まれた符号CYCLEは、この半円に結合した2つの炭素原子と一緒に、基-C(=Y)及びフェニル基を担持する2つの炭素原子の間に、エチレン系又は芳香族系の不飽和結合を含む4〜7員の炭素含有環又は複素環を表し、この環は任意

・ Yは酸素原子又は硫黄原子であり、

・ ZはNR₁R₂基を表し、

・ R₁及びR₂は互いに同じか又は異なり得、

— 低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基(基R₁及びR₂の少なくとも一方はアルコキシ以外のもの)、又は炭素原子数3〜7のシクロアルキル基であって、ハロゲン原子、ヒドロキシル、低級アルコキシ、(低級)アルコキシ-(低級)アルキル、(低級)アシルオキシもしくはフェニル基、又は酸素、窒素もしくは硫黄を1つもしくは2つ含む4〜8員の複素環、又は低級アルキルで一置換もしくは二置換されたアミノ基で任意に置換された基を表すか、

— 炭素原子数3〜7のアルケニル基又はアルキニル基を表し、

・ あるいは、R₁及びR₂が一緒になって、これらに結合した窒素原子と共に、1つ、2つ又は3つ

特開平2-124859(2)

の酸素、窒素又は硫黄を含む4〜7員環¹³の飽和又は不飽和であり得る複素環を構成し、この複素環は任意に低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシル基、オキソ基、又は~~4〜7員~~ハロゲン原子もしくは(低級)アルコキシ-(低級)アルキル基で置換し得。

・ R_2 、 R_4 及び R_5 は互いに同じか又は異なり得。

ー 水素原子又はハロゲン原子(但し、これらの基 R_2 、 R_4 及び R_5 の少なくとも1つは水素原子又はハロゲン原子以外のもの)。

ー 1つ又は2つの低級アルキル基で任意に置換したアミノ基。

ー 任意にハロゲン化又はヒドロキシル化した低級アルキル基、低級アルコキシ基、(低級)アルコキシ-(低級)アルキル基又は低級アルキルチオ基を表し。

ー R_2 及び R_4 (3位及び4位の)が一緒になって、酸素原子を1つ又は2つ(隣接しない)含む3又

ー R_2 及び R_4 は同一又は異なってもよく、夫々が

・ 低級アルキル基；炭素原子数3〜7のシクロアルキル基；炭素原子数3〜7のアルケニル基もしくはアルキニル基；炭素原子数3〜8のアルコキシアルキル基を表すか。

・ 又は R_2 及び R_4 が一緒になって、これらに結合した窒素原子と共に、1つ又は2つの酸素、窒素又は硫黄原子を含む4〜7員環の飽和又は不飽和複素環を構成し得、この複素環が炭素原子数1〜3のアルキル基又は炭素原子数2〜4のアルコキシアルキル基で任意に置換し得。

・ R_2 、 R_4 及び R_5 は同一又は異なり、夫々が水素原子又はハロゲン原子(但し、これら3つの基の少なくとも1つは水素原子又はハロゲン原子以外のもの)；低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基；炭素原子数2〜4のアルコキシアルキル基；低級アルキルチオ；ヒドロキシル；低級アルキル

は4員の単一二価基を構成し得る]

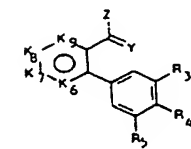
で示されるアミド誘導体。

(2) CYCLEで表される環が5又は6員で30個までの炭素原子を含む有機基¹⁴任意に置換されており、 R_2 及び R_4 がそれぞれ等が結合する窒素原子と共に表す複素環が5又は6員である請求項1に記載の化合物。

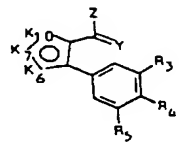
(3) オクタノール/水の分配係数の常用対数が2〜5である請求項1に記載の化合物。

(4) オクタノール/水の分配係数の対数が2.5〜4.5である請求項3に記載の化合物。

(5) 式(1a)又は(1b)：



1a



1b

[式中、

ル基で任意に一置換もしくは二置換したアミノ基を表すか、又は

・ R_2 及び R_4 (3位及び4位の)が一緒になって、酸素原子を1つ又は2つ(隣接しない)含む3又は4員の単一二価基を構成し得。

ー 半円で囲まれた符号CYCLEが、これに結合した2つの炭素原子と共に5又は6員環を構成するように(式(1a)及び(1b)に示したように)、二価基 $-K_1-K_2-K_3-K_4$ 又は $-K_1-K_2-K_3-K_4-$ を表し、但し基 K_1 、 K_2 、 K_3 及び K_4 は、

K_1 が $-N=$ 又は $-C(R_{10})-$ を表し、

K_2 が $-N=$ 又は $-C(R_{11})-$ を表し、

K_3 が $-N=$ 又は $-C(R_{12})-$ を表し、

K_4 が $-N=$ 又は $-C(R_{13})-$ を表し、

K_{10} が $-N=$ 又は $-C(R_{10})-$ を表すような基であり、

更に半円で囲まれた符号CYCLEが $-K_1-K_2-K_3-K_4-$ を表すときは、基 K_1 、 K_2 、及び K_{10} が、

特開平2-124859(3)

K_6 が $-N(R_6)-$ 、 $-C(R_6)_2-$ 、 $-O-$ 又は $-S(O)_n-$ を表し、

K_7 が $-N(R_7)-$ 、 $-C(R_7)_2-$ 、 $-O-$ 又は $-S(O)_n-$ を表し、

K_{10} が $-N(R_{10})-$ 、 $-C(R_{10})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 又は $-CO-$ を表すような基であり得、 n は0、1又は2であり、基 K_6 及び K_7 の少なくとも一方は $-C(R_6)_2-$ 、 $-C(R_7)_2-$ 、 $-C(R_7)_2-$ 又は $-C(R_7)_2-$ を表し、且つこれらの二価基 $-K_6-K_7$ 、 $-K_6-K_{10}$ 及び $-K_7-K_{10}$ が主鎖中に0、1つ又は2つの窒素、酸素又は硫黄原子を含み、 $-O-O-$ 又は $-S-S-$ 結合は全く含まず、

— R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 又は R_{10} は互いに同じか又は異なり、

・ 水素原子又はハロゲン原子(但し基 R_6 又は R_7 の少なくとも一方は水素原子以外のもの)、

・ シアノ基、ニトロ基、チオシアナト基、ヒドロキシル基又はカルボキシル基、

・ アルキル、シクロアルキル、アルケニ

アルコキシ基、(低級)アルキル $-S(O)_n$ ($n=0$ 、1又は2)、シクロアルキル(炭素原子数3~7)、フェニル、フェノキシ、フェニル $-S(O)_n$ ($n=0$ 、1又は2)、フェニルアルキル、フェニルアルコキシ又はフェニルアルキル $-S(O)_n$ ($n=0$ 、1又は2)

から選択した少なくとも1つの置換基で任意に置換し得る)、又は

・ (低級)アルコキシ-カルボニル基、 $CO-NR'R''$ 基、 $NR'R''$ 基、 $N(R')-CO-R''$ 基、 $O-CO-R'$ 基又は $O-CO-NR'R''$ 基を表し、

— R' 及び R'' が互いに同じか又は異なり得、各々が水素原子；低級アルキル基；炭素原子数3~7のシクロアルキル；任意にハロゲン化したフェニル；任意にハロゲン化したフェニルアルキル(低級アルキル)；炭素原子数3~7のアルケニルもしくはアルキニル；炭素原子数3~8のアルコキシアルキルであり、

— K_6 及び K_7 が $-C(R_6)_2-$ 、 $-C(R_7)_2-$ 、 $-C(R_7)_2-$ 又

ル、アルキニル、アルキル $-S(O)_n$ ($n=0$ 、1又は2)、アルコキシ、炭素原子数3~8のシクロアルコキシ、アルケニルオキシ又はアルキニルオキシ、

・ フェニル基、ナフチル基、フェニル $-S(O)_n$ 基($n=0$ 、1又は2)、フェノキシ基、フェニルアルキル基(低級アルキル)、フェニルアルキル $-S(O)_n$ (低級アルキル； $n=0$ 、1又は2)、フェニルアルコキシ(低級アルコキシ)、又は1~3個の酸素、硫黄^{又は}窒素原子を含む任意に置換した5~6員の飽和又は不飽和複素環の残基(これら各基のフェニル環もしくは複素環は下記の群、即ち

・ ハロゲン原子、

・ ニトロ、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、メルカプト、チオシアナト、(低級)アルコキシ-カルボニル、 $-CO-NR'R''$ 、 $-NR'R''$ 、 $-N(R')-CO-R''$ 、 $-O-CO-R'$ 、 $-O-CO-NR'R''$ 、又は

・ 任意にハロゲン化され且つアルキル部分に1~4の炭素原子を有する低級アルキル基、低級

は $C(R_7)_2-$ を表すときは、 R_6 及び R_7 又は R_8 基の1つ及び R_7 基の1つが一緒になって、 R_6 及び R_7 を担持する2つの炭素原子と共に、隣接しない0、1又は2つの酸素、窒素^{原子}又は硫黄を含む5又は6員の飽和又は不飽和であり得る炭素含有環又は複素環を構成し得、

— K_6 、 K_7 、 K_8 、 K_9 又は K_{10} が $-N(R_6)-$ 、 $-N(R_7)-$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-N(R_9)-$ 又は $-N(R_{10})-$ を表すときは、基 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 又は R_{10} が下記の意味、即ち水素原子；炭素原子数1~6のアルキル基；1つ以上のハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基で任意に置換したフェニル基又はフェニルアルキル基(低級アルキル)を表す(但し、基 R_6 又は R_7 の少なくとも一方は水素原子以外のもの)]

で示される請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

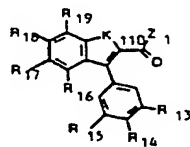
(6) R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 又は R_{10} がアルキル、シク

ロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルキル-S(0)_n-(n=0,1又は2)、アルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルケニルオキシ又はアルキニルオキシであり、夫々が8個までの炭素原子を含み、任意に1つ以上のハロゲン原子^(で 置換)されている請求項5に記載の化合物。

(7) 式(1a)で示される請求項5又は6に記載の化合物。

(8) 式(1b)で示される請求項5又は6に記載の化合物。

(9) 式(II)



FORMULA II

【式中、

・ K₁₁₀は酸素原子、S(0)_{n1}〔式中n₁は0、1又

れている請求項9に記載の化合物。

(11) ・ K₁₁₀が酸素、硫黄、-N(R₁₁₀)-又は-C(R₁₁₀)₂-であり、

・ Z₁が-NR₁₁R₁₂〔式中、R₁₁及びR₁₂は低級アルキルであり、R₁₁及びR₁₂が合計で8個以下の炭素原子を含み、又はR₁₁及びR₁₂がこれらに結合した炭素原子と共にモルホリノ基又はチオモルホリノ基を構成する、

請求項9又は10に記載の化合物。

(12) ・ Z₁が、モルホリノ基、チオモルホリノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基又はN,N-ジエチルアミノ基たる^(を 表す)NR₁₁R₁₂を表し、

・ R₁₁~R₁₂が同一又は異なり、水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ又は低級アルキルチオを表し、

・ R₁₁₀、R₁₁及びR₁₂が水素又はフッ素であり、

・ R₁₁が水素又はハロゲン；低級アルキ

ル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級ハロゲノアルキル、低級ハロゲノアルコキシ又は低級ハロゲノアルキルチオ；ニトロ又はシアノ；低級アルケニル、低級アルキニル又は(低級)アルコキシ-カルボニルである、

・ Z₁はNR₁₁R₁₂〔式中、R₁₁及びR₁₂は同一又は異なり、請求項1で夫々R₁及びR₂に関して述べた意味の1つを表す〕であり、

・ R₁₁~R₁₂は同一又は異なり、請求項1でR₁、R₂及びR₅に関して述べた意味の1つを表し、

・ R₁₁~R₁₂は同一又は異なり、請求項5でR₁~R₅に関して述べた意味の1つを表し、

・ K₁₁₀が-C(R₁₁₀)₂-のときは、R₁₁₀が水素、低級アルキル、ベンジル、ヒドロキシル、低級アルカノイルオキシ又は低級アルコキシを表し、

・ K₁₁₀が-N(R₁₁₀)-のときは、R₁₁₀が水素、低級アルキル又はベンジルを表す〕

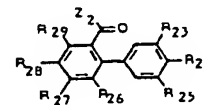
で示される請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

(10) R₁₁及びR₁₂が一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基を構成し、その炭素原子が任意に低級アルキル又はハロゲンで置換さ

る、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級ハロゲノアルキル、低級ハロゲノアルコキシ又は低級ハロゲノアルキルチオ；ニトロ又はシアノ；低級アルケニル、低級アルキニル又は(低級)アルコキシ-カルボニルである、

請求項9又は10に記載の化合物。

(13) 式(III)



FORMULA III

【式中、

・ Z₂はNR₂₁R₂₂基〔R₂₁及びR₂₂は同一又は異なり、請求項1で夫々R₁及びR₂に関して述べた意味の1つを表す〕であり、

・ R₂₁~R₂₂は互いに同じか又は異なり、請求項1で夫々R₁、R₂及びR₅について述べた意味の1

特開平2-124859(5)

つを表し、

・ R_{20} 及び R_{21} は互いに同じか又は異なり、請求項5で夫々 R_1 及び R_2 について述べた意味の1つを表し、但し R_{20} 及び R_{21} が同時に水素を表すことはなく、

・ R_{20} 及び R_{21} は互いに同じか又は異なり、各々が水素又はハロゲン；ヒドロキシル；低級アルキル；低級アルコキシ；(低級)アルコキシ-(低級)アルキル；又は(低級)アルコキシカルボニルを表す]

で示される請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

(14) ・ Z_2 がモルホリノ基、チオモルホリノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基又はN,N-ジエチルアミノ基を表し、

・ $R_{22} \sim R_{25}$ が互いに同じか又は異なり、各々が水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又は低級アルキルチオ基を表し、

[式中、

・ Z_2 は $NR_{21}R_{22}$ 基[式中、 R_{21} 及び R_{22} は互いに同じか又は異なり、夫々請求項1で R_1 及び R_2 について述べた意味の1つを表す]であり、

・ $R_{22} \sim R_{25}$ は互いに同じか又は異なり、夫々 R_3 、 R_4 及び R_5 について請求項1で述べた意味の1つを表し、

・ R_{27} は、 R_7 が水素原子ではないという条件で、請求項5で R_7 について述べた意味を有し、

・ R_{20} 及び R_{21} は互いに同じか又は異なり、各々が水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、(低級)アルコキシ-(低級)アルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はシアノ基を表し、又は、 R_{27} がフェニルの場合 R_{20} がピリジン環に結合した炭素原子に対してオルト位にある R_{27} の炭素原子と共に、鎖 $Y_2-(CH_2)_{n_2}$ [式中、 Y_2 は酸素原子、硫黄原子、又はメチレン基を表し、 n_2 は0、1又は2である]を構成する]で示される[

R_{20} 及び R_{21} が互いに同じか又は異なり、

各々が水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級ハロゲノアルキル基、低級ハロゲノアルコキシ基又は低級ハロゲノアルキルチオ基を表し、

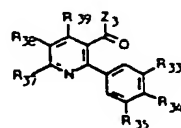
R_{20} 及び R_{21} が互いに同じか又は異なり、

水素原子又はフッ素原子を表す、

請求項13に記載の化合物。

(15) R_{20} 及び R_{21} が一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基を構成し、その炭素原子が任意に低級アルキル又はハロゲンで置換されている請求項13に記載の化合物。

(16) 式(IV)



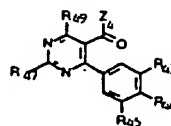
FORMULA IV

請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

(17) $R_{22} \sim R_{25}$ が同一又は異なり、各々が水素、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ又は低級アルキルチオを表し、 R_{22} 、 R_{24} 及び R_{25} のうち少なくとも1つは水素又はハロゲン以外のものである、請求項16に記載の化合物。

(18) R_{20} 及び R_{21} が一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基を構成し、その炭素原子が任意に低級アルキル又はハロゲンで置換されている請求項18に記載の化合物。

(19) 式(V)



FORMULA V

[式中、

・ Z_2 は $NR_{21}R_{22}$ 基[式中、 R_{21} 及び R_{22} は互いに

特開平2-124859(6)

同じか又は異なり、夫々 R_1 及び R_2 について請求項1で述べた意味の1つを表す]であり、

・ R_3 、 R_4 及び R_5 は互いに同じか又は異なり、夫々 R_3 、 R_4 及び R_5 について請求項1で述べた意味の1つを表し、

・ R_6 は R_7 について請求項5で述べた意味の1つを表し、但し水素原子ではなく、

・ R_8 は水素原子又は低級アルキル基である]で示される請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

(20) ・ Z_1 が $NR_{11}R_{12}$ 基[式中、 R_{11} 及び R_{12} は R_1 及び R_2 が合計で6個以下の炭素を含むような低級アルキル基であるか、又は一緒になってそれらが結合する炭素原子と共にモルホリノ基もしくはチオモルホリノ基を構成する]を表し、

・ R_{13} 〜 R_{15} が互いに同じか又は異なり、各々が水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ又は低級アルキルチオを表し、

・ R_{16} は水素原子、ハロゲン原子もしくはヒドロキシル基又は任意にハロゲン化された低級アルキル基、低級アルコキシ基もしくは低級アルコキシアルキル基である]

で示される請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

(22) R_{17} 〜 R_{19} が互いに同じか又は異なり、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ又は低級アルキルチオを表し、且つ R_{20} が水素原子又は低級アルキル基を表す、請求項21に記載の化合物。

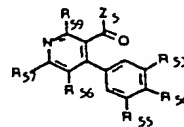
(23) R_{21} 及び R_{22} が一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基を構成し、これらの基の炭素が任意に低級アルキル基又はハロゲン原子で置換されている請求項21に記載の化合物。

(24) 式(VII)

・ R_{23} が水素原子を表す、

請求項19に記載の化合物。

(21) 式(VI)



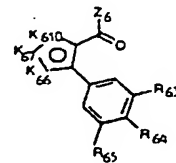
FORMULA VI

[式中、

・ Z_1 は $NR_{11}R_{12}$ 基[式中、 R_{11} 及び R_{12} は互いに同じか又は異なり、夫々 R_1 及び R_2 について請求項1で述べた意味の1つを表す]であり、

・ R_{13} 、 R_{14} 及び R_{15} は互いに同じか又は異なり、夫々 R_3 、 R_4 及び R_5 について請求項1で述べた意味の1つを表し、

・ R_{16} 及び R_{17} は、 R_6 及び R_7 が同時に水素原子を表すことはないという条件で、 R_8 及び R_9 について請求項5で述べた意味の1つを有し、



FORMULA VII

[式中、

・ Z_6 は $NR_{21}R_{22}$ 基[式中、 R_{21} 及び R_{22} は互いに同じか又は異なり、夫々 R_1 及び R_2 について請求項1で述べた意味の1つを表す]であり、

・ K_{61} は $-N(R_{23})-$ 、 $-N=$ 、硫黄原子、酸素原子又は $=C(R_{24})-$ であり、

・ K_{62} は硫黄原子、酸素原子、 $-N(R_{25})-$ 、 $-N=$ 又は $=C(R_{26})-$ であり、但し K_{61} 及び K_{62} が同時に $-N(R_{23})-$ 及び $-N(R_{25})-$ ではあり得ず、

・ K_{63} は $-N(R_{27})-$ 、 $-N=$ 、硫黄原子、酸素原子又は $=C(R_{28})-$ であり、但し K_{63} 及び K_{64} が同時に $-N(R_{27})-$ 及び $-N(R_{29})-$ ではあり得ず、

特開平2-124859(7)

R_{11} 、 R_{12} 及び R_{13} は互いに同じか又は異なり、夫々 R_{11} 、 R_{12} 及び R_{13} について請求項5で述べた意味の1つを表し、

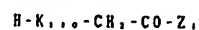
R_{14} 、 R_{15} 及び R_{16} は互いに同じか又は異なり、夫々 R_{14} 、 R_{15} 及び R_{16} について請求項5で述べた意味の1つを有する]

で示される請求項1から4のいずれか一項に記載の化合物。

(25) Z_1 が $NR_{17}R_{18}$ 基[式中、 R_{17} 及び R_{18} は合計で6個以下の炭素を含むか、又は一緒になってこれらに結合した窒素原子と共にモルホリノ基もしくはチオモルホリノ基を構成する]を表し、

- ・ K_{11} が $-N(R_{19})-$ であり、
- ・ K_{12} が $-N-$ 又は $-C(R_{20})-$ であり、
- ・ K_{13} が $-CH-$ であり、
- ・ R_{19} 、 R_{20} 及び R_{21} が互いに同じか又は異なり、各々が水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又は低級アルキルチ

で示されるベンゼンフェノンを、下記の式



[式中、 K_{11} 及び Z_1 は請求項9で述べた意味を表す]

で示される化合物と反応させ、

b) Z が NR_1R_2 である式(I)の化合物を製造すべく、 Z がヒドロキシ基又は低級アルコキシ基で置換された式(I)の対応化合物を、式 $\text{H}_2\text{N}-R_1R_2$ のアミンと反応させ、

c) アミノ基を含む式(I)の化合物を製造すべく、アミノ基がニトロ基で置換された式(I)の対応化合物を還元し、

d) アシル化アミノ基を含む式(I)の化合物を製造すべく、アミノ基を含む対応化合物をアシル化し、

e) フェニル環上に塩素原子、臭素原子もしくはヨウ素原子又はヒドロキシル基もしくはメルカプト基を含む式(I)の化合物を製造すべく、対応す

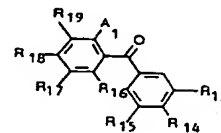
オ基を表し、

R_{19} 及び R_{20} が互いに同じか又は異なり、各々が水素原子か、任意にハロゲン又はハロゲンアルキル基で置換されたアルキル基、フェニル基又はフェニルアルキル基を表し、但し R_{19} 及び R_{20} が同時に水素原子を表すことはない。

請求項24に記載の化合物。

(26) 請求項1から25のいずれか一項に記載のアミド誘導体の製造方法であって、

a) K_{11} が $-O-$ 、 $-S-$ 又は NHR_{22} である式(II)の化合物を製造すべく、下記の式(XII')の



FORMULA XII'

[式中、 $R_{13} \sim R_{19}$ は請求項9で述べた意味を表し、 A_1 は置換可能なハロゲン原子又はニトロ基である]

るアミノ基含有化合物をジアゾ化し、得られたジアゾニウム基を公知の方法で所望の原子又は基に変換し、

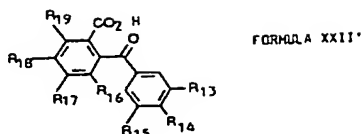
f) フェニル環上の置換基として、ヘテロシクリル、フェニル又はビニル基を含む式(I)の化合物を製造すべく、ヘテロシクリル、フェニル又はビニル基が臭素又はヨウ素で置換されており、但しフェニル環が別の臭素又はヨウ素置換基を担持していない式(I)の所望の化合物に対応する化合物を、式 $Q_2B(OH)_2$ [Q_2 はヘテロシクリル、フェニル又はビニル基を表す]のボロン酸とのアリール結合反応にかけ、

g) フェニル環上に未置換部位を有する式(I)の化合物を製造すべく、前記部位にアミノ基を有する対応化合物を高温度で低級アルキルと反応させて前記アミノ基を水素で置換し、

h) K_{11} が $-C(R_{23})_2-$ 基であり且つ $R_{13} \sim R_{19}$ が請求項9で述べた意味を表す式(II)の化合物を製造す

特開平2-124859(8)

べく、式(XXII')の

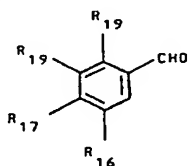


[式中、Z₁はOHであり、R₁₃～R₁₉は請求項9で述べた意味を表す]

で示されるベンゾフェノン、塩化チオニル(SOCl₂)、塩化ホスホリル(POCl₃)、三塩化リン(PCl₃)又は五塩化リン(PCl₅)と反応させ、得られた化合物を塩基の存在下で低級アルキルマロネートと反応させ、得られた生成物を任意に加圧して、溶媒の存在下又は非存在下で、過剰量のアミンHNR₁₁R₁₂により(100℃～200℃で)処理して、R₁₁がオキソ基であり、R₁₃～R₁₉が請求項9で述べた意味を表し、Z₁が請求項1で述べたようなNR₁₁R₁₂基である式(II)の化合物を生成し、この式(II)化合物を任意に還元

150℃の温度で有機又は無機酸により処理し、

j) R₁₁がC(R₁₀)₂基であり、R₁₃～R₁₉及びR₁₀が請求項9で述べた意味を表す式(II)の化合物を製造すべく、Z₁がNR₁₁R₁₂である式(XXXII')の化合物を、下記の式

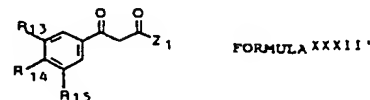


[式中、R₁₀、R₁₁、R₁₂及びR₁₃は請求項9で述べた意味を表す]で示されるベンズアルデヒドと反応させ、得られた生成物を還元してアリルアルコールを得、このアリルアルコールを触媒量の又は化学量論量より多い量の有機又は無機酸により、溶媒の存在下又は非存在下0℃～150℃の温度で処理することによって環化し、

k) 式(IV)の化合物を製造すべく、式(XIV')の

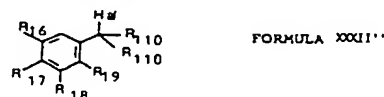
し、

i) R₁₁がC(R₁₀)₂基であり、R₁₃～R₁₉が請求項9で述べた意味を表す式(II)の化合物を製造すべく、式(XXXII')の



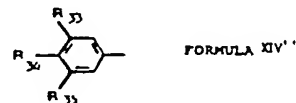
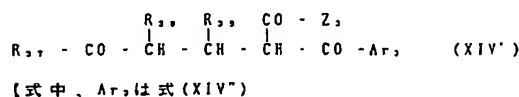
[式中、Z₁はNR₁₁R₁₂基である]

で示される化合物を、式(XXXII')の



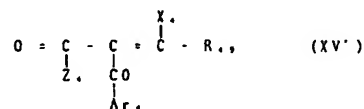
[式中、R₁₃～R₁₉及びR₁₀は請求項9で述べた意味を表し、Halはハロゲン原子を意味する]

で示されるハロゲン化ベンジルと反応させ、得られた生成物を溶媒の存在下又は非存在下、0℃～



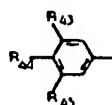
で示される化合物を、アンモニウム供与体の存在下、酸性媒質中高温で環化し、

l) 式(V)の化合物を製造すべく、式(XV')の



[式中、

Ar₁は式(XV")



FORMULA XV"

式(XV')
R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅及びZ₄は請求項19で述べた意味を表す

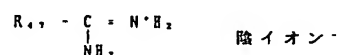
式(XV')

X₄は(低級)ジアルキル・アミノ又は(低級)アルコキシ基を表す]

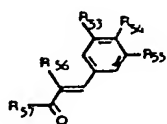
で示されるエノンを、塩基性媒質中で溶媒を存在させて、下記の式



で示されるアミジン、又はこのアミジンの下記の式



[式中、R₄₁は請求項19で述べた意味を表す]



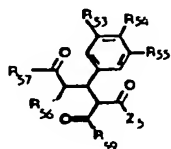
FORMULA XVI'

の2-エチレンフェニルケトンと

式R₅₁-CO-CH₂-COZ₅のβ-ケトンアミド又はエステル

[式中、R₅₁~R₅₅及びZ₅は請求項21で述べた意味を表す]

とを、有機塩基又は無機塩基の存在下、低級アルコール中で、0℃から使用溶媒の沸点までの温度で反応させて、式(XVI")



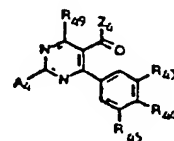
FORMULA XVI''

[式中、R₅₁~R₅₅及びZ₅は請求項21で述べた意味

特開平2-124859(9)

で示される塩の1つと反応させ、

m) R₄₁がアルキル基、ベンジルスルフィニル基又はベンジルスルホニル基ではない場合の式(V)で示される化合物を製造すべく、式(XV')



FORMULA XV'

[式中、R₄₁~R₄₅、R₄₆及びZ₄は請求項19で述べた意味を表し、A₄は(低級)アルキルスルホニル基又はベンジルスルホニル基である]

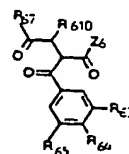
で示される化合物を、R₄₁がR₄₂と同じ意味を有し、但しこれを水素原子に結合する原子価結合がR₄₁において異原子にも結合している式R₄₁Hの化合物と反応させ、

n) 式VIの化合物を製造すべく、式(XVI')

を表す]

で示される化合物を生成し、これをカルボン酸媒質中で、40℃から溶媒の還流温度までの温度に加熱することによって環化し、

o) K₆₁が0であり、K₆₂が-C(R₆₇)=であり、K₆₃が-C(R₆₁₀)=である式(VII)の化合物を製造すべく、式(XVII')



FORMULA XVII'

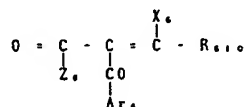
[式中、R₆₁、R₆₂、R₆₃、R₆₄及びR₆₁₀は請求項24で述べた意味を表す]

で示されるβ,γ-ジケトンエステル又はアミドを、アルコール又はカルボン酸中で、触媒量の強酸の存在下で加熱することによって環化し、

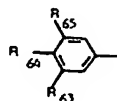
p) K₆₁がNR₆₆であり、K₆₂が-C(R₆₇)=であり、

R_{100} が $-C(R_{101})_2-$ である式(VII)の化合物を製造すべく、式(XVII')の β , γ -ジケトンエステル又はアミドを、酸媒質中で、 R_{100} が前記意味を表す式 NHR_{100} のアミンの存在下で反応させることによって環化し、

式(XVII')が $-N(R_{100})-$ であり、 K_{100} が $-N(R_{100})-$ であり、但し K_{100} 及び K_{101} が同時に $-N(R_{100})-$ 及び $N(R_{100})-$ を表すことはない式(VII)の化合物を製造すべく、式(XXVII')



【式中、 Ar_1 は式(XVII')】



FORMULA XVII'

(31) 0.0001~95重量%の活性物質と、0~20重量%の界面活性剤とを含む請求項29又は30に記載の組成物。

(32) 0.0005~90重量%の活性物質を含む請求項29、30又は31に記載の組成物。

(33) 0.1~95重量%の活性物質を含む請求項29、30又は31に記載の組成物。

(34) 0.5~90重量%の活性物質を含む請求項29、30又は31に記載の組成物。

(35) 1種類以上の界面活性剤を0.5~15重量%含む請求項29から34のいずれか一項に記載の組成物。

(36) 活性物質を10~80重量%含む乳濁可能濃縮物の形態を有する請求項29から35のいずれか一項に記載の組成物。

(37) 活性物質を10~75重量%含む濃縮水性懸濁液の形態を有する請求項29から35のいずれか一項に記載の組成物。

(38) 活性物質を10~95重量%含む濃縮水和粉末

特開平2-124859 (10)

で示される基であり、
式(1)中、 R_{100} 、 R_{101} 、 R_{102} 、 R_{103} 、 R_{104} 、 R_{105} 及び Z_1 は請求項24で述べた意味を表す。

式(1)中、 X_1 は(低級)ジアルキルアミノ又はアルコキシ基である。

で示されるエノンと、1つ以下の基 R_{100} で任意に置換したヒドラジンとを、アルコール中で無機もしくは有機塩基の存在下で反応させ、

このようにして得た式(1)の化合物を任意に公知の方法で、式(1)で示される別の化合物に変換する操作を含む方法。

(27) 実質的に記載したような請求項1に記載の化合物の製造方法。

(28) 請求項26又は27に記載の方法によって製造した請求項1に記載の化合物。

(29) 請求項1から25のいずれか一項に記載の化合物を活性成分として、農薬で許容し得る希釈剤又は担体と組合わせて含む殺菌剤組成物。

(30) 界面活性剤も含む請求項29に記載の組成物。

剤の形態を有する請求項29から35のいずれか一項に記載の組成物。

(39) 活性物質を0.5~25重量%含む顆粒の形態を有する請求項29から35のいずれか一項に記載の組成物。

(40) 活性物質を1~90重量%含む分散可能な顆粒の形態を有する請求項29から35のいずれか一項に記載の組成物。

(41) 実質的に記載したような請求項29に記載の組成物。

(42) 菌による植物の病害にその場で対処するための方法であって、請求項1から28のいずれか一項に記載の化合物を植物に適用することからなる方法。

(43) 植物がべと病系の菌に感染した又は感染し易いものである請求項42に記載の方法。

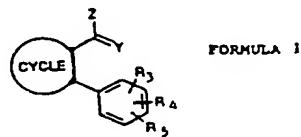
(44) 化合物を0.01~5kg/haの割合で適用する請求項42又は43に記載の方法。

特開平2-124859 (11)

(45) 化合物を0.02~1.5kg/haの割合で適用する
請求項44に記載の方法。

(46) 実質的に明細書に記載したような請求項40に記載の方法。

(47) 式(1)



[式中、

・ 半円で囲まれた符号CYCLEは、この半円に結合した2つの炭素原子と一緒に、基-C $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ -Y及びフェニル基を担持する2つの炭素原子の間にエチレン系又は芳香族系の不飽和結合を含む4~7員の炭素含有環又は複素環を表し、この環は任意に置換され、

・ あるいは、R₁及びR₂が一緒になって、これらに結合した窒素原子と共に、1つ、2つ又は3つの酸素、窒素又は硫黄原子を含む4~7員の飽和又は不飽和であり得る複素環を構成し、この複素環は任意に低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシル基、オキソ基、もしくはハロゲン原子又は(低級)アル~~キル~~^{キル}基-(低級)アル~~キル~~^{コキシ}基で置換し得、

・ R₁、R₂及びR₃は互いに同じか又は異なり、

・ 水素原子又はハロゲン原子(但し、これらの基R₁、R₂及びR₃の少なくとも1つは水素原子又はハロゲン原子以外のもの)、

・ 1つ又は2つの低級アルキル基で任意に置換されたアミノ基、

・ 任意にハロゲン化又はヒドロキシル化した低級アルキル基、低級アルコキシ基、(低級)アルキル-(低級)アルコキシ基又は~~アルキル~~^{アルキル}チオ基を表し、

・ Yは酸素原子又は硫黄原子であり、

・ Zは塩素原子、OH'基、NHR₁基又はNR₁R₂基を表し、

・ W'は水素原子、低級アルキル基、アルカリ金属又はアルカリ土類金属であり、

・ R₁及びR₂は互いに同じか又は異なり得、

・ 低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基(R₁及びR₂のうち少なくとも一方はアルコキシ以外のもの)、又は炭素原子数3~7のシクロアルキル基であって、ハロゲン原子、ヒドロキシル、低級アルコキシ基、(低級)アルコキシ-(低級)アルキル、(低級)アシルオキシもしくはフェニル基、又は1つもしくは2つの酸素、窒素又は硫黄原子を含む4~8員の複素環、又は低級アルキルで一置換もしくは二置換されたアミノ基で任意に置換された基を表すか、

・ 炭素原子数3~7のアルケニル基又はアルキニル基を表し、

・ R₁及びR₂(3位及び4位の)が一緒になって、酸素原子を1つ又は2つ(隣接しない)含む3又は4員の単一二価基を構成し得る]で示される化合物。

(48) 基Zが塩素原子、OH'基又はNHR₁基である請求項47に記載の化合物。

(49) Z以外の基が請求項5から25に記載の意味を有する請求項47又は48に記載の化合物。

(50) Yが酸素であり、同時にK₁及びK₂が-CH=であるか又は一方が-H=、他方が-CH=であり、K₁及びK₂が一緒になって、K₁を含む5員環に結合した不飽和炭素含有環を構成する式(1a)の化合物、並びに

Yが酸素であり、同時にK₁がO、S、SO₂、-NR₁、[R₁は前記意味を表す]、CH₂又はCOを表し、同時にK₁及びK₂が一緒になって、K₁を含む5員環に結合した不飽和炭素含有環を構成する式(1b)の化合物を除く、

特開平2-124859(12)

請求項 1 から 25 のいずれか一項に記載の化合物。

(51) Y が酸素であり、同時に K_1 及び K_2 が $-CH=$ であるか又は一方が $-N=$ 、他方が $-CH=$ であり、 K_1 及び K_2 が一緒になって、 K_3 を含む 5 員環に結合した不飽和炭素含有環を構成する式 (1a) の化合物、並びに

Y が酸素であり、同時に K_1 が O、S、SO、SO₂、-NR₁、[R₁ は前記意味を表す]、CH₂ 又は CO を表し、同時に K_1 及び K_2 が一緒になって、 K_3 を含む 5 員環に結合した不飽和炭素含有環を構成する式 (1b) の化合物を除く。

請求項 47、48 又は 49 に記載の化合物。

及びフェニル基を担持する 2 つの炭素原子の間にエチレン系又は芳香族系の不飽和結合を少なくとも 1 つ含む 4〜7 員(好ましくは 5 又は 6 員)の炭素含有環又は複素環を表し、この環は炭素原子数 30 以下の有機基で任意に置換され、

・ Y は酸素原子又は硫黄原子であり、

・ Z は塩素原子、OM' 基、NHR₁ 基又は NR₁R₂ 基を表し(植物の病気に対処したい場合には式中の Z が NHR₁R₂ を表す化合物が好ましく、Z が塩素原子、OM' 基又は NHR₁ 基を表す化合物は主に化学的中间体として有用である)。

・ M' は水素原子、低級アルキル基、アルカリ金属又はアルカリ土類金属であり、

・ R₁ 及び R₂ は互いに同じか又は異なり得、

・ 低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基(R₁ 及び R₂ が同時にアルコキシを表すことはない)、又は炭素原子数 3〜7 のシクロアルキル基であって、少なくとも 1 つのハロゲン原子及び/又

3. 発明の詳細な説明

本発明は、フェニル基及びアミド基を有する新規の誘導体(又はその同族体)、その製造方法、植物を害による病害から防護する活性物質としての該誘導体の使用、これらの誘導体を製造するための中间体、並びに該中间体の製造方法に係わる。

尚、本明細書中で言及する種々の物質の化学式は本文の最後にまとめて示す。また、炭素鎖を含む基に関して「低級」という用語が用いられている場合は、その炭素鎖の炭素原子数が 1〜4 個である(又は不飽和炭素鎖中に炭素原子が 2〜4 個存在する)ことを意味する。

本発明の新規の物質は式 (1) で示される化合物である。

式 (1) 中、

・ 半円で囲まれた符号 CYCLE は、この半円に結合した 2 つの炭素原子と一緒に、基 $-C \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} Y$ を表す。

はヒドロキシルもしくは低級アルコキシ基、又は(低級)アルコキシ-(低級)アルキルもしくは(低級)アシルオキシもしくはフェニル基、又は異原子(O、N 又は S)を 1 つもしくは 2 つ含む 4〜6 員の複素環、又は低級アルキルで一置換もしくは二置換されたアミノ基で任意に置換された基を表すか、

・ 炭素原子数 3〜7 のアルケニル基又はアルキニル基を表し、

・ あるいは、R₁ 及び R₂ が一緒になって、これらに結合した窒素原子と共に、異原子(O、N 又は S)を 1 つ、2 つ又は 3 つ含む 4〜7 員(好ましくは 5 又は 6 員)の飽和又は不飽和であり得る複素環を構成し、この複素環は任意に低級アルキル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシル基、オキソ基、1 つ以上のハロゲン原子又は(低級)アルコキシ-(低級)アルキル基で置換し得、

・ R₃、R₄ 及び R₅ は互いに同じか又は異なり得、

・ 水素原子又はハロゲン原子(但し、こ

特開平2-124859 (13)

これらの基 R_1 、 R_2 及び R_3 が同時に水素原子又はハロゲン原子を喪することはない)、

— 1つ又は2つの低級アルキル基で任意に置換されたアミノ基、

— 任意にハロゲン化又はヒドロキシル化した低級アルキル基、低級アルコキシ基、(低級)アルコキシ-(低級)アルキル又は低級アルキルチオ基を喪し、

— R_2 及び R_3 (メタ位及びパラ位)が一緒になって、隣接しない酸素原子を1つ又は2つ含む3又は4員の単一二価基を構成し得る。

本発明はより特定のには、主に植物の菌による病害に対して有効な化合物として、式中のZが NR_1R_2 を喪し、且つ種々の基及び置換基の種類及び位置が、オクタノール/水の分配係数(P)の常用対数($\log P$)が2~5、好ましくは2.5~4.5になるように選択された前述のごとき化合物に係わる。

化学物質のオクタノール/水分配係数Pは、それ

従って計算する。

逆に、オクタノールの方に溶解し易い化合物の場合は、この化合物のオクタノール溶液を濃度0.25g/l、0.5g/l及び1g/lで3種類調整し、各溶液を化合物オクタノール溶液/水の体積比が夫々80:20、90:10、95:5になるような量で水と混合する。

化合物が水にもオクタノールにも極めて溶解しにくく、従っていずれの溶媒中でも0.25、0.5及び1g/lの濃度が得られない場合には、より低い濃度範囲、例えば0.05、0.1及び0.2g/l、又はそれ以下の濃度で測定を行う。

このようにして、同一でなければならない3つの値Pを得る(Pの値が同じでない時は、この値が同じになるように、より低い濃度を見つける)。3つの測定に共通したこの単一の値が、化合物の特徴を喪す分配係数P(又はその対数 $\log P$)に対応する。

自他公知の方法で求められる。

この係数は実験的には、2種類の混和し得ない溶媒、即ちオクタノール及び水からなる2相系中に溶解した物質の各溶媒中での平衡濃度の比であり、下記の式で示される：

$$P = \frac{C_{\text{オクタノール}}}{C_{\text{水}}}$$

測定は20℃で、3つの異なる濃度及び3つの異なる相比にして行う。これら3つの濃度及び3つの相比でのPの値は総て同じでなければならない。

水の方に溶解し易い化合物の場合は、この化合物の水溶液を濃度0.25g/l、0.5g/l及び1g/lという具合に3種類調整し、各溶液を化合物水溶液/オクタノールの体積比が夫々80:20、90:10及び95:5になるような量でオクタノールと混合する。次いで、これらの混合物を攪拌し、デカンテーションをかけ、各相の溶解化合物の量を高速液体クロマトグラフィーで測定し、分配係数を前出の式に

しかしながら実際には、前記測定方法で分配係数を求める代わりに、分子構造から分配係数を算出するやり方が一般的になってきた。この計算方法はC.Hansch及びA.Leoにより"Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology", John WILEY編、1979、18~43ページに記述されている。この方法はその後多少改良され、直接的測定によって得られる実験値により近い値が得られるようになった。この分配係数の計算方法は、相互作用の補正ファクターを考慮できるまでになっている(A.LEO, J.Chem.Perk in Trans.11、825~838ページ、1983)。これらの計算を簡単にするために、分配係数($\log P$)の計算を直接実施するコンピュータプログラムも市販されている。本明細書では、"Medchem Software Manual, release 3.52", 1987年11月、カリフォルニア州Claremont、Pomona College編に記載の"Medchem"プログラムによって得た値を使用する。

特開平2-124859 (14)

このようなコンピュータプログラムが将来変化するにしても、その変化はより大きな正確さを求めるもの、即ち $\log P$ の実験値により近付く方向に向かうものであろう。

測定値ではなく計算値の $\log P$ を使用するやり方は極めて一般的であるため、この方法は米国の Environmental Protection Agency によって容認されている。

そこで本明細書では、前述のごとく計算した $\log P$ の値を使用することにした。

以下の説明文中で、例えば $(R)_n$ のような複数の基、即ち n 個の基 R の意味が記述されている場合、これらの基 R は通常互いに同じか又は異なり得ると理解されたい。これは、総ての基及び置換基について言えることである。

式(1)の種々の化合物を含む1つの大きなグループの中には、特に有利な小グループが幾つかある。

好ましいのは、下記の特徴のいずれか1つ又は

原子(但し、これら3つの基が同時に水素原子又はハロゲン原子を表すことはない)：低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基；炭素原子数2～4のアルコシアルキル；低級アルキルチオ；ヒドロキシル；低級アルキル基で任意に一置換もしくは二置換されたアミノ基を表すか、又は

R_1 及び R_2 (メタ位及びパラ位)が一緒になって、隣接しない酸素原子を1つ又は2つ含む3又は4員の単一二価基を構成し得る。

— 半円で囲まれた符号 CYCLE が、これに結合した2つの炭素原子と共に5又は6員環を構成するように(式(1a)及び(1b)の図参照)、二価基 $-K_1-K_2-$ 、 $-K_1-K_2-$ 、又は $-K_1-K_2-K_3-$ を表し、但し基 K_1 は $-N=$ 、又は $-C(R_1)=$ を表し、 K_2 は $-N=$ 、又は $-C(R_2)=$ を表し、 K_3 は $-N=$ 、又は $-C(R_3)=$ を表し、 K_1 は $-N=$ 、又は $-C(R_1)=$ を表し、更に半円で囲まれた符号 CYCLE が $-K_1-K_2-K_3-$ を表すときは基 K_1 が $-N(R_1)-$ 、 $-C(R_1)-$ 、 $-O-$ 、又は $-S(O)_n-$ を表

幾つかを有する化合物である。

— R_1 及び R_2 が、

・ 低級アルキル；炭素原子数3～7のシクロアルキル基；炭素原子数3～7のアルケニル基もしくはアルキニル基；炭素原子数3～8のアルコシアルキル基を表すか、

・ 又は R_1 及び R_2 が一緒になって、これらに結合した酸素原子と共に、異原子(O、N、S)を1つ又は2つ含む4～7員の飽和又は不飽和複素環を構成し得、この複素環が炭素原子数1～3のアルキル基又は炭素原子数2～4のアルコシアルキル基で任意に置換し得る。

— R_3 、 R_4 及び R_5 が CYCLE を置換するフェニル基上で夫々メタ位、パラ位及びメタ'位にあり(これらの位置は前記フェニル基を前記 CYCLE に結合する原子価結合(valency bond)に対して決定される)。

・ R_3 、 R_4 及び R_5 が水素原子又はハロゲン

し、 K_1 が $-N(R_1)-$ 、 $-C(R_1)-$ 、 $-O-$ 、又は $-S(O)_n-$ を表し、 K_2 が $-N(R_2)-$ 、 $-C(R_2)-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、又は $-CO-$ を表し、 n は0、1又は2に等しい整数であり、符号 CYCLE が $-K_1-K_2-K_3-$ を表す場合及び $-K_1-K_2-K_3-$ を表す場合のどちらでも、基 K_1 及び K_2 の少なくとも一方は $-C(R_1)=$ 、 $-C(R_2)=$ 、 $-C(R_1)-$ 、又は $-C(R_2)-$ を表し、且つこれらの二価基 $-K_1-K_2-K_3-$ 、及び $-K_1-K_2-K_3-$ が主鎖中に異原子(N、O又はS)を0、1つ又は2つしか含まず、鎖 $-O-O-$ 、又は $-S-S-$ は全く含まない($-K_1-K_2-K_3-$ は実際には芳香族環を構成する)。

— R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、又は R_{10} が互いに同じか又は異なり、

・ 水素原子又はハロゲン原子(但し基 R_6 、又は R_7 が同時に水素原子を表すことはない)。

・ シアノ基、ニトロ基、チオシアナト基、ヒドロキシル基又はカルボキシル基。

・ アルキル、シクロアルキル、アルケニ

特開平2-124859(15)

ル、アルキニル、アルキル-S(0)n(n=0、1又は2)、アルコキシ、炭素原子数3~8のシクロアルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ(これらの基は有利には炭素原子を1~8含み且つ任意に1つ以上のハロゲン原子で置換し得る)。

フェニル基、ナフチル基、フェニル-S(0)n基(n=0、1又は2)、フェノキシ基、フェニルアルキル基(低級アルキル)、フェニルアルキル-S(0)n(低級アルキル; n=0、1又は2)、フェニルアルコキシ(低級アルコキシ)、又は酸素、硫黄及び窒素から選択された異原子を1~3個含む任意に置換した5~6員の飽和又は不飽和複素環の残基(これら各基のフェニル環もしくは複素環は下記の群、即ち

ハロゲン原子、

ニトロ、シアノ、カルボキシル、ヒドロキシル、メルカプト、チオシアナト、(低級)アルコキシ-カルボニル、-CO-NR'R''、NR'R''、-N(R')-CO

又はアルキニル; 炭素原子数3~8のアルコキシアルキルである。

- K₁及びK₂が-C(R₁)₂もしくは-C(R₂)₂又は-C(R₁)₂もしくはC(R₂)₂を表すときは、R₁及びR₂又はR₁基の1つとR₂基の1つとが一緒になって、R₁及びR₂を担持する2つの炭素原子と共に、異原子(O、N又はS)を0、1又は2つ含む5又は6員の飽和又は不飽和であり得る炭素含有環又は複素環を構成し得る。

- K₃、K₄、K₅、K₆又はK₇が-N(R₃)₂、-N(R₄)₂、-N(R₅)₂、-N(R₆)₂及び-N(R₇)₂の1つを表すときは、対応する基R₃、R₄、R₅、R₆又はR₇が下記の意味の1つを有する(但し、基R₃及びR₄が同時に水素原子を表すことはない):
水素原子; 炭素原子数1~8のアルキル基; 1つ以上のハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基又は低級アルキル基もしくは低級アルコキシ基で任意に置換されたフェニル基又はフェニルアルキル基(低

-R''、-O-CO-R'、-O-CO-NR'R''、又は

任意にハロゲン化され且つアルキル部分に1~4の炭素原子を有する低級アルキル基、低級アルコキシ基、(低級)アルキル-S(0)n(n=0、1又は2)、シクロアルキル(炭素原子数3~7)、フェニル、フェノキシ、フェニル-S(0)n(n=0、1又は2)、フェニルアルキル、フェニルアルコキシ又はフェニルアルキル-S(0)n(n=0、1又は2)

から選択した少なくとも1つの置換基で任意に置換し得る)。

(低級)アルコキシ-カルボニル、CO-NR'R''、NR'R''、N(R')-CO-R''、O-CO-R''、O-CO-NR'R''を表す。

- R'及びR''が互いに同じか又は異なり得、各々が水素原子; 低級アルキル基; 炭素原子数3~7のシクロアルキル; 任意にハロゲン化したフェニル; 任意にハロゲン化したフェニルアルキル(低級アルキル); 炭素原子数3~7のアルケニルもしくはアルキル)。

式(Ia)及び(Ib)で示される前述のごとき化合物は本発明の物質の特定グループを構成する。

式(I)、(Ia)及び(Ib)で示される本発明の種々の化合物の中には、形成される物質の特性及び入手性に関して特に有利な小グループ(亜種)が幾つかある。ここで、特に式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)及び(VII)を参照しながらこれらの小グループを詳述する。

これらの小グループに関しても、前記した種々の基の一般的定義はその最も一般的な定義と好ましい定義とを含む。

また、特に図による植物の病害に対して有用な物質としては、前述のごときlog P値を有する化合物を用いるのが好ましい。

本発明の第1の小グループの物質は式(II)で示される物質からなる。
式(II)中、

特開平2-124859(16)

・ $R_{1,0}$ は酸素原子、 $S(O)_n$ 基[式中 n は0、1又は2に等しい整数である]、 $NR_{1,0}$ 基、 $C(R_{1,0})_2$ 基又はオキシ基であり、

・ Z_1 はハロゲン原子又は OM_1 基[式中 M_1 は H' に因して述べた意味の1つを有する]、 $NHR_{1,1}$ 基又は $NR_{1,1}R_{1,2}$ 基[式中 $R_{1,1}$ 及び $R_{1,2}$ は互いに同じか又は異なり得、夫々 $R_{1,1}$ 及び $R_{1,2}$ について述べた意味の1つを表す]であり、

・ $R_{1,3} \sim R_{1,4}$ は互いに同じか又は異なり得、 $R_{1,3}$ 、 $R_{1,4}$ 及び $R_{1,5}$ について述べた意味の1つを表し、

・ $R_{1,3}$ 及び $R_{1,4}$ は一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基も構成し得、これらの基の炭素は低級アルキル基又はハロゲン原子で任意に置換し得、

・ $R_{1,3} \sim R_{1,5}$ は互いに同じか又は異なり得、 $R_{1,3} \sim R_{1,5}$ に因して述べた意味の1つを表し、

・ $R_{1,0}$ が $C(R_{1,0})_2$ -又は $-C(R_{1,0})_2$ -の場合は、 $R_{1,0}$ が水素原子、低級アルキル基、ベンジル基、

・ Z_1 が前述のごとき OM_1 基を表すか、モルホリノ基、チオモルホリノ基、 N -メチル- N -エチルアミノもしくは N,N -ジエチルアミノである
 $NR_{1,1}R_{1,2}$ 基を表し、

・ $R_{1,3} \sim R_{1,5}$ が互いに同じか又は異なり得、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ基を表し、

・ $R_{1,0}$ 、 $R_{1,1}$ 及び $R_{1,2}$ が水素原子又はフッ素原子であり、

・ $R_{1,0}$ が水素原子又はハロゲン原子；低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級ハロゲンアルキル基、低級ハロゲンアルコキシ基又は低級ハロゲンアルキルチオ基；ニトロ基又はシアノ基；低級アルケニル基、低級アルキニル基又は(低級)アルコキシ-カルボニル基を表す誘導体である。

これらの物質のうち、 $\log P$ が2.5~4のものは特に殺虫剤として使用するのが好ましい。

ヒドロキシル基、低級アルカノイルオキシ基(例えばアセチルオキシ)又は低級アルコキシを表し、

・ $R_{1,0}$ が $-N(R_{1,0})_2$ の場合は、 $R_{1,0}$ が水素原子、低級アルキル基又はベンジル基を表す。

本発明の誘導体は、 Z_1 が $NR_{1,1}R_{1,2}$ 基の場合は式(I')で示され、 Z_1 が OM_1 基の場合は式(II')で示される。

式(I')の誘導体の中で好ましいのは、式中

・ $R_{1,0}$ が酸素原子、窒素原子、 $-N(R_{1,0})_2$ -又は $-C(R_{1,0})_2$ -であり、

・ Z_1 が前述のごとき OM_1 基、 $NHR_{1,1}$ 基又は $NR_{1,1}R_{1,2}$ 基[式中 $R_{1,1}$ 及び $R_{1,2}$ は $R_{1,3}$ 及び $R_{1,4}$ が合計で6個以下の炭素を含むような低級アルキルであるか又は一緒にモルホリノ基もしくはチオモルホリノ基を構成する]を表し、

・ $R_{1,3} \sim R_{1,5}$ が $R_{1,3}$ 、 $R_{1,4}$ 及び $R_{1,5}$ と同じ意味を有する誘導体である。

更に好ましい式(I')の誘導体は、式中

本発明の式(I)で示される種々の化合物のうち、特に有利な第2の小グループは式(III)で示されるフェニルアミドからなる。

式(III)中、

・ Z_2 は、

— ハロゲン原子、

— OM_2 基[式中、 M_2 は H' について述べた意味の1つを表す]もしくは $NHR_{2,1}$ 基、又は

— $NR_{2,1}R_{2,2}$ 基[式中、 $R_{2,1}$ 及び $R_{2,2}$ は互いに同じか又は異なり得、夫々 $R_{2,1}$ 及び $R_{2,2}$ について述べた意味の1つを表す]であり、

・ $R_{2,3} \sim R_{2,5}$ は互いに同じか又は異なり得、夫々 $R_{2,3}$ 、 $R_{2,4}$ 及び $R_{2,5}$ について述べた意味の1つを表し、

・ $R_{2,3}$ 及び $R_{2,4}$ は一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基も構成し得、これらの基の炭素は任意に低級アルキル基又はハロゲン原子で置換し得、

・ $R_{2,3}$ 及び $R_{2,5}$ は互いに同じか又は異なり得、

特開平2-124859 (17)

夫々 R_1 、 R_2 について述べた意味の1つを有し、但し R_1 及び R_2 が同時に水素原子を表すことはなく、

・ R_1 及び R_2 は互いに同じか又は異なり得、水素原子又はハロゲン原子；ヒドロキシル基；低級アルキル基；低級アルコキシ基；(低級)アルコキシ-(低級)アルキル基；(低級)アルコキシ-カルボニル基であり得る。

式(III)の誘導体の中で好ましいのは、式中

・ Z_1 がOH基[式中 W_1 は W' について述べた意味の1つを有する]、 NHR_1 基、 NR_1R_2 基[式中、 R_1 及び R_2 は R_1 及び R_2 が合計で8個以下の炭素を含むような低級アルキル^{である}か又は一緒になってモルホリノ基もしくはチオモルホリノ基を構成する]を表し、

・ $R_1 \sim R_2$ が互いに同じか又は異なり得、 R_1 、 R_2 及び R_3 と同じ意味を有し、

・ R_1 及び R_2 が互いに同じか又は異なり得、水素原子、ハロゲン原子又はヒドロキシル基であ

ち $\log P$ が2.5~4であるものが好ましい。

本発明の式(1)の化合物の中で特に有利な第3の小グループは式(IV)のニコチン酸誘導体からなる。式(IV)中、

・ Z_1 は、
 - ハロゲン原子、
 - OH基[式中、 W_1 は W' について述べた意味の1つを有する]もしくは NHR_1 基、又は
 - NR_1R_2 基[式中、 R_1 及び R_2 は互いに同じか又は異なり得、夫々 R_1 及び R_2 について述べた意味の1つを表す]であり、

・ $R_1 \sim R_2$ は互いに同じか又は異なり得、夫々 R_1 、 R_2 及び R_3 について述べた意味の1つを表し、

・ R_1 及び R_2 は一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基も構成し得、これらの基の炭素は任意に低級アルキル基又はハロゲン原子で置換し得、

・ R_3 は、 R_1 が水素原子ではないという条件

り得る誘導体である。

特に好ましい式(III)の誘導体は、

・ Z_1 が前述のごときOH基を表すか、又はモルホリノ基、チオモルホリノ基、N-メチル-N-エチルアミノもしくはN,N-ジエチルアミノである NR_1R_2 基を表し、

・ $R_1 \sim R_2$ が互いに同じか又は異なり得、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ又は低級アルキルチオを表し、

・ $R_1 \sim R_2$ が互いに同じか又は異なり得、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級ハロゲンアルキル基、低級ハロゲンアルコキシ基又は低級ハロゲンアルキルチオ基であり、

・ R_1 及び R_2 が互いに同じか又は異なり得、水素原子又はフッ素原子を表す誘導体である。

また、殺虫剤用の物質としては、前記物質のう

で、 R_3 について述べた意味の1つを有し、

・ R_1 及び R_2 は互いに同じか又は異なり得、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、(低級)アルコキシ-(低級)アルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はシアノ基であり得る。更に、 R_3 がフェニルの場合は R_3 がピリジン環に結合した炭素原子に対してオルト位にある R_3 の炭素原子と共に、類 $Y_1-(CH_2)_{n_1}$ [式中、 Y_1 は酸素原子、硫黄原子、又はメチレン基を表し、 n_1 は0、1又は2に等しい整数である]を構成し得る。

式(IV)の化合物の中で好ましいのは、式中 $R_1 \sim R_2$ が互いに同じか又は異なり得、水素原子、ハロゲン原子(これら3つの基のうち少なくとも1つは水素原子又はハロゲン原子ではない)、低級アルキル、低級アルコキシ又は低級アルキルチオを表す化合物である。

式(1)で示される本発明の化合物の中で特に有利な第4の小グループは式(V)の誘導体からなる。

特開平 2-124859 (18)

式(V)中

Z₁は、

— ハロゲン原子、

— OM₁基[式中、M₁はM'について述べた意味の1つを有する]、NHR₁基又はNR₁R₂基[式中、R₁及びR₂は互いに同じか又は異なり得、夫々R₁及びR₂について述べた意味の1つを表す]であり、

・ R₁、R₂及びR₃は互いに同じか又は異なり得、夫々R₁、R₂及びR₃について述べた意味の1つを表し、

・ R₁は水素原子以外のR₁について述べた意味を表し、

・ R₁は水素原子又は低級アルキル基であり得る。

式(V)の誘導体の中で好ましいのは、式中

・ Z₁がOM₁基[式中M₁はM'について述べた意味の1つを有する]、NHR₁基又はNR₁R₂基[式中、R₁及びR₂はR₁及びR₂が合計で6個以下の炭素

つを表し、

・ R₁及びR₂は一緒になってメチレンジオキシ基又はエチレンジオキシ基も構成し得、これらの基の炭素は任意に低級アルキル基又はハロゲン原子で置換し得、

・ R₁及びR₂は、R₁及びR₂が同時に水素原子を表すことはないという条件で、R₁及びR₂について述べた意味の1つを有し、

・ R₁は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基又は低級アルコキシアルキル基であり得、これらの基は任意にハロゲン化し得る。

式(VI)の誘導体の中で好ましいのは、式中R₁、R₂が互いに同じか又は異なり得、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ又は低級アルキルチオを表し、且つR₁が水素原子又は低級アルキル基を表す誘導体である。

式(I)で示される物質の第6の小グループは式

を含むような低級アルキル基であるか又は一緒になってモルホリノ基もしくはチオモルホリノ基を構成する]を表し、

・ R₁、R₂が互いに同じか又は異なり得、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル、低級アルコキシ又は低級アルキルチオを表し、

・ R₁が水素原子を表す誘導体である。

式(I)の物質のうち第5の小グループは式(VI)の物質からなる。

式(VI)中、

・ Z₁は、

— ハロゲン原子、OM₁基[式中、M₁はM'について述べた意味の1つを有する]、NHR₁基又はNR₁R₂基[式中、R₁及びR₂は互いに同じか又は異なり得、夫々R₁及びR₂について述べた意味の1つを表す]であり、

・ R₁、R₂及びR₃は互いに同じか又は異なり得、夫々R₁、R₂及びR₃について述べた意味の1つを表し、

(VII)の物質からなる。

式(VII)中、

・ Z₁は、

— ハロゲン原子、

— OM₁基[式中、M₁はM'について述べた意味の1つを有する]、NHR₁基又はNR₁R₂基[式中、R₁及びR₂は互いに同じか又は異なり得、夫々R₁及びR₂について述べた意味の1つを表す]であり、

・ K₁は置換窒素原子-N(R₁)₂-、-N=、窒素原子、酸素原子又は置換炭素原子-C(R₁)₂-であり、

・ K₂は窒素原子、酸素原子、置換窒素原子-N(R₂)₂-、-N=又は置換炭素原子-C(R₂)₂-であり、但しK₁及びK₂が同時に-N(R₁)₂-及び-N(R₂)₂-ではあり得ず、

・ K₃は置換窒素原子-N(R₃)₂-、-N=、窒素原子、酸素原子又は置換炭素原子-C(R₃)₂-であり、但しK₁及びK₂が同時に-N(R₁)₂-及び-N(R₂)₂-ではあり得ず、

・ R_{11} 、 R_{12} 及び R_{13} は互いに同じか又は異なる得、夫々 R_2 、 R_3 及び R_4 について述べた意味の1つを表し、

・ R_{14} 、 R_{15} 及び R_{16} は互いに同じか又は異なる得、夫々 R_6 、 R_7 及び R_{10} について述べた意味の1つを有する。

式(VII)の誘導体の中で好ましいのは、式中

・ Z_1 がOH基[式中 W_1 は H' について述べた意味の1つを有する]、 NHR_{11} 基又は NR_{11} 、 R_{12} 基[式中、 R_{11} 及び R_{12} は合計で6個以下の炭素を含むような低級アルキル基であるか又は一緒になってモルホリノ基もしくはチオモルホリノ基を構成する]を表し、

・ K_{11} が置換窒素原子 $-N(R_{11})-$ であり、

・ K_{12} が窒素原子 $-N-$ 又は置換炭素原子 $=C(R_{12})-$ であり、

・ K_{13} が炭素原子 $=CH-$ であり、

・ R_{14} 、 R_{15} 及び R_{16} が互いに同じか又は異なる

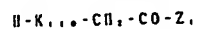
・ Y が酸素原子であり、同時に K_{14} がO、S、 SO 、 SO_2 、 NR_{14} [式中 R_{14} は前記意味を表す]、 CH_3 又はCOを表し、同時に K_{15} 及び K_{16} が一緒になって K_{17} を含む5員環に結合した不飽和炭素含有環を構成する式(1b)の物質。

製造方法

本発明の誘導体は複数の方法で製造できる。

以下に、式(II)の化合物の製造を記す。

K_{11} が-O-、-S-又は NHR_{11} である式(II)の化合物に特に適した第1の方法(方法A)では、式(XII') [式中、 R_{11} 〜 R_{16} は前記意味を表し(好ましい場合の意味も含めて)、 A_1 は置換可能なハロゲン原子(例えば臭素、又は好ましくは塩素もしくはフッ素)又はニトロ基を表す]のベンゾフェノンを出発材料とし、これを下記の式



[式中、 K_{11} 及び Z_1 は前記意味を表す]

で示される誘導体と反応させて、 A_1 の置換及び環

り得、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基又は低級アルキルチオ基を表し、

・ R_{14} 及び R_{15} が水素原子か、任意にハロゲン又はハログノアルキル基で置換されたアルキル基、フェニル基、フェニルアルキル基を表し、但し R_{14} 及び R_{15} が同時に水素原子を表すことはない誘導体である。

本発明の誘導体は中間体として極めて有用であり、優れた殺菌性を有するため特に農業で有用であると共に、誘導体の合成、例えば式(1)の他の誘導体の合成における中間体としても有用である。

本発明の好ましい化合物は、式(1a)及び(1b)で表される下記の化合物を除いたものである。

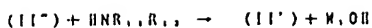
・ Y が酸素原子であり、同時に K_{15} 及び K_{16} が $-CH_2-$ であるか又は一方が $-N-$ 及び他方が $-CH_2-$ であり、同時に K_{15} 及び K_{16} が一緒になって K_{17} を含む5員環に結合した不飽和炭素含有環を構成する式(1a)の物質。

化により式(II)の誘導体を形成する。

この反応は有利には、アルコール溶媒(例えば低級アルカノール)中で、対応するアルカノレート(alkanoate)(例えば CH_3ONa 、 C_2H_5ONa 、 C_3H_7ONa)か、有機塩基、例えばアミン、好ましくは第3アミン(トリエチルアミン)か、又は無機塩基、例えばナトリウム、カリウムもしくはカルシウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩もしくは炭酸水素塩の存在下で生起させる。

この反応はまた、前記と同じ塩基を存在させて、非プロトン性双極溶媒、例えばジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、 N,N -ジメチルアセトアミド、 N -メチルピロリドン又はヘキサメチルホスホトリアミド中で生起させることもできる。

式(II')の誘導体の場合は、これを任意に加圧しながら過剰量のアミン NHR_{11} 、 R_{12} と共に100℃〜200℃に加熱することによって、下記の式



に従い式(II')の誘導体に変換し得る(方法G)。

式(II'')中の H が水素原子の場合は、先ずこれらの誘導体の酸官能基を塩化チオニル($SOCl_2$)、塩化ホスホリル($POCl_3$)、三塩化リン(PCl_3)、五塩化リン(PCl_5)、ジシクロヘキシルカルボジミド、カルボニルジイミダゾール、クロロギ酸エチル又は無水トリフルオロ酢酸のような物質で活性化してから、THF(テトラヒドロフラン)のような溶媒又は塩素化溶媒(特に脂肪族もしくは芳香族炭化水素)中 $0^\circ\text{C} \sim 50^\circ\text{C}$ でアミン HNR_1R_2 により処理する。好ましくは過剰量のアミン HNR_1R_2 又は無機塩基もしくは有機塩基、例えばトリエチルアミンを存在させて操作を行う。

式(II')の誘導体からは、有機化学の一般的な官能基変換方法によって、式(II')で示される別の誘導体を得ることができる。

例えば、ニトロ化誘導体(R_1 、 R_2 、 R_3 又は

ルエン)又は脂肪族エーテル(ジエチルオキシド、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン)中で、有機塩基(トリエチルアミン、ピリジン)又は無機塩基(アルカリ金属の水酸化物、炭酸塩又は炭酸水素塩)を存在させて行う。

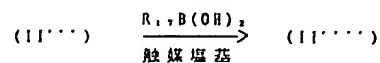
ジアゾ化(方法D)は、前記アミン誘導体(R_1 、 R_2 、 R_3 又は R_4 が NH_2 の式(II)で示される)の無機強酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸)溶液をアルカリ金属亜硝酸塩(亜硝酸ナトリウム)により $-10^\circ\text{C} \sim +15^\circ\text{C}$ の温度で処理することによって行う。次いで、得られたジアゾニウム塩を塩化第一銅、臭化第一銅、ヨウ化カリウム、酸化第一銅又はエチルチオキサントゲン酸カリウムのような種々の物質の存在下で $+5^\circ\text{C} \sim +100^\circ\text{C}$ の温度で分解して、夫々に対応した誘導体、即ちアミノ基が塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ヒドロキシル基又はメルカプト基で置換された誘導体を得る。

臭素原子を導入する場合は、ボロン酸 $R_1B(OH)_2$ 、

R_1 が NO_2 である式(II)で示される)が得られた場合には、これを金属(鉄、スズ)又はこれら金属の塩(塩化スズ)のような還元剤により無機酸(HCl 、 H_2SO_4)又は有機酸(エチルアルコールもしくはカルボン酸、特に酢酸)中でアミン誘導体に還元することができる(方法B)。還元剤としては、水素(圧力に加圧下で使用)又はその前駆体(水素化ホウ素ナトリウム、ギ酸誘導体、シクロヘキサン)をパラジウムのような遷移金属の存在下で使用することもできる。その場合には、酢酸エチル、酢酸又はアルコール、例えばエチルアルコールを溶媒として使用すると有利である。

得られたアミン誘導体(R_1 、 R_2 、 R_3 又は R_4 が NH_2 の式(II)で示される)はアシル化(方法C)又はジアゾ化反応にかけ得る。アシル化反応は、カルボン酸誘導体(酸の塩化物又は無水物)を用いて、非プロトン性溶媒、例えば塩素化溶媒(塩化メチレン、クロロホルム)、芳香族溶媒(ベンゼン、ト

[式中、 R_1 は複素環、フェニル又はビニル基であり得、これらの基は R_2 の定義で述べたように置換し得る]を用いて下記のアリール結合反応を生起させることにより(方法E)、本発明の別の誘導体を形成することができる。



この反応は、 $Z_1=OH$ ($H_2=H$ 、アルキル又はアルカリ金属)の場合でも、 $Z_1=NR_1R_2$ の場合でも生起する。

触媒としては、市販のパラジウム複合体 $Pd[(P(C_6H_5)_3)_4]$ 、パラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)、又は酢酸パラジウムのようなパラジウム塩とトリフェニルホスフィンもしくはトリ-0-トリルホスフィンのようなホスフィンとを用いてその場で形成した複合体を使用し得る。塩基としては、例えばアルカリ金属の炭酸塩及び炭酸水素塩(Na_2CO_3 、 $NaHCO_3$ 等)のような無機塩基

特開平2-124859 (21)

又はアミン(トリエチルアミン)のような有機塩基を使用し得る。この反応は、ベンゼンもしくはトルエンのような炭化水素溶媒又は高沸点エーテル、例えばグリム(glyme)又はその高級誘導体たるジグリムもしくはトリグリムであり得る有機相と塩基性水相とを含む不均質媒質中で、無機塩基を用いて生起させる。この反応はまた、有機塩基を用いて、均質媒質中で、ジメチルホルムアミド又はN-メチルピロリドンのような溶媒を存在させて行うこともできる。ボロン酸としては、市販の化合物か、又は有機金属誘導体 R_1, R_2 〔式中、 R_1 は前記意味を表し、 R_2 はLi又は MgX であり、 X はCl、Brである〕とホウ酸アルキル $B(OR)_3$ 〔式中 $R' = CH_3, C_2H_5, C_3H_7, i-C_3H_7, C_4H_9$ 〕とを反応させ、次いでOrganic Synthesis coll. vol. 4, 68ページ又はJournal of Organic Chemistry 49, 5237~5243ページ(1984)に記載の方法に従い酸加水分解を行うことにより製造したものを使用し得る。尚、種々

換され且つ Z_1 及び $R_3 \sim R_4$ が前記意味を表す式(II)の誘導体を得る。

式(XII')の誘導体はFriedel-Crafts反応により下記の式



に従って製造できる。

前記式中、 A_1 及び $R_3 \sim R_4$ は前記意味を表し、化合物(XII'')及び(XII')は公知の物質である。

この反応は、触媒量又は化学量論量のルイス酸($FeCl_3, AlCl_3, ZnCl_2, SnCl_4$)の存在下で、溶媒(ニトロベンゼン、脂肪族塩素化溶媒又は二硫化炭素)を使用して又は使用せずに生起させる。反応温度は使用する実験条件に応じて $-10^\circ C \sim 200^\circ C$ にする。

R_{10} が $C(R_{11})_3$ であり且つ $R_3 \sim R_4$ が前記意味を表す(好ましい意味も含めて)場合の式(II)で示される化合物に特に適した別の方法(方法G)では、 Z_1 がOHであり且つ $R_3 \sim R_4$ が前記意味を表す(好

の反応物質は下記の割合で使用する：

| | |
|---------------------|--------------|
| ボロン酸 $R_1, B(OH)_3$ | 1.05~1.50当量 |
| 塩基 | 4.00~6.00当量 |
| 触媒 | 0.005~0.03当量 |
| 式(II'')の物質 | 1.00当量 |

この反応は $50^\circ C \sim 150^\circ C$ の温度で、好ましくは反応混合物の回流温度で、2~48時間生起させる。式(II'')の誘導体は一般的な方法、即ち反応混合物に水を加えて抽出又は沈澱させる方法で分離し、適当な溶媒中で再品出又はクロマトグラフィーにかけることによって精製し得る。

方法Dを変形した更に別の方法(方法F)では、置換基 $R_3 \sim R_4$ の1つが未置換アミノ基であり且つ Z_1 及び $R_3 \sim R_4$ が前記意味を表す式(II)の化合物を($40^\circ C \sim$ 溶媒沸点の温度で加熱しながら)、テトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミドのような溶媒中で亜硝酸t-ブチルのような低級亜硝酸アルキルと反応させて、アミノ基が水素原子で置

ましい意味も含めて)式(XXII')のベンゾフェノン、塩化チオニル($SOCl_2$)、塩化ホスホリル($POCl_3$)、三塩化リン(PCl_3)又は五塩化リン(PCl_5)と反応させて、 $Z_1 = Cl$ であり且つ $R_3 \sim R_4$ が前記意味を表す式(XXII')のベンゾフェノンを得る。

このようにして得た化合物は通常は分離しなくてもよい。この物質は塩基、好ましくはマグネシウムエチレートのようなマグネシウムアルカノエートの存在下で低級マロン酸アルキルと反応させる。その結果得られた式(XXII'')〔式中、 M_1 は低級アルキルである〕の化合物を、アルカリ金属又はアルカリ土類金属アルカノエート(alkanoate)のような塩基、又はアルカリ金属の水酸化物及び炭酸塩のような無機塩基により、水性媒質、アルコール媒質、又は非プロトン性双極溶媒、例えばジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド又はN-メチルピロリドン中で処理すると、 R_{10} がオキソ基であり、 $R_3 \sim R_4$ が前記意味を有し、且つ Z_1

特開平 2-124859 (22)

が OH_1 基 [式中 M_1 は低級アルキル] である式 (II) の化合物が得られる。

この化合物を、溶媒を使用して又は使用せずに、任意に加圧しながら $100^\circ C \sim 200^\circ C$ の温度で過剰量のアミン $HN(R_1)_2$ により熱間処理すれば、 $K_{1,0}$ がオキソ基であり、 $R_{1,1} \sim R_{1,4}$ が前記意味を表し且つ Z_1 が前述のごとき NR_1R_2 である式 (II) の化合物が得られる。この化合物は適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウムにより、三塩化セリウムの存在下で、エタノールのようなアルカノール中で還元してもよい。その場合は、 $K_{1,0}$ が $CH(OH)$ 基であり且つ Z_1 が前述のごとき NR_1R_2 である式 (II) の化合物が得られる。

これら 2 つの化合物を有機化学で一般的な反応 (前者の場合は有機金属化合物の添加、後者の場合はアシル化又はアルキル化) にかければ、式 (II) で示される別の誘導体に変換することもできる。

$K_{1,0}$ が $C(R_{1,0})_2$ 基であり且つ $R_{1,1} \sim R_{1,4}$ が前記意

導体が得られる。 $Z_1 = OH_1$ [式中、 M_1 は低級アルキル又は水素原子である] の誘導体を得られた場合は、第 1 の方法で説明した有機化学の一般的手法によって $Z_1 = NR_1R_2$ の誘導体に変換し得る。

$K_{1,0}$ が $C(R_{1,0})_2$ 基であり且つ $R_{1,1} \sim R_{1,4}$ が前記意味を表す (好ましい意味も含めて) 式 (II) の化合物に特に適した別の方法 (方法 I) では、式 (XXXII') [式中、 Z_1 は OH_1 基又は NR_1R_2 基である] の誘導体を、基 $R_{1,5}$ 、 $R_{1,6}$ 、 $R_{1,7}$ 又は $R_{1,8}$ で置換したベンズアルデヒドと反応させる。この反応は、芳香族炭化水素又はカルボン酸であってよい溶媒中で、好ましくはピペリジンのような二置換アミンからなる触媒の存在下で生起させる。その結果、式 (XXXXII') [式中、基 $R_{1,1} \sim R_{1,4}$ 及び Z_1 は前記意味を表す] の化合物が得られる。次いでこの化合物を、第 2 の方法で述べた塩化セリウムの存在下で適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウムにより還元する。その結果得られたアリルアルコールを、

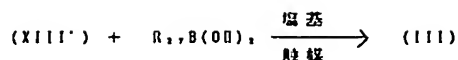
味を表す (好ましい意味も含めて) 式 (II) の化合物に特に適した別の方法 (方法 H) では、 Z_1 が OH_1 基又は NR_1R_2 基である式 (XXXII') の誘導体を、 $R_{1,1} \sim R_{1,4}$ が前記意味を表し且つ Hal が塩素もしくは臭素のようなハロゲン原子を表す式 (XXXII') のベンジルハライドと反応させる。この反応は、塩基、好ましくはアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属アルカノエート、又は無機塩基、例えばアルカリ金属水酸化物を存在させて、アルカノール媒質中又は非プロトン性双極溶媒、例えばジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド又は N -メチルピロリドン中で生起させる。その結果、式 (XXXII'') [式中、 $R_{1,1} \sim R_{1,4}$ 及び Z_1 は前記意味を表す] の化合物が得られる。この化合物を、溶媒 (トルエン、キシレン) を使用して又は使用せずに $0^\circ C \sim 150^\circ C$ の温度で有機酸又は無機酸、好ましくはポリリン酸により処理すると、 $K_{1,0}$ が $C(R_{1,0})_2$ 基であり、 $R_{1,1} \sim R_{1,4}$ が前記意味を有する式 (II) の誘

導体 (トルエン、キシレン) を使用して又は使用せずに $0^\circ C \sim 150^\circ C$ で、触媒量の又は化学量論量より多い量の有機酸又は無機酸により処理して環化すると、 $K_{1,0}$ が CH_2 基であり且つ $R_{1,1} \sim R_{1,4}$ が前記意味を有する式 (II) の誘導体を得られる。 M_1 が低級アルキル又は水素原子を表す場合の $Z_1 = OH_1$ の誘導体を得られた場合は、第 1 の方法で説明した有機化学の一般的手法によって $Z_1 = NR_1R_2$ の誘導体に変換し得る。

次に、式 (III) の化合物の製造を説明する。

式 (III) の化合物は、やはり本発明の一部をなす方法に従い、ボロン酸 $R_2B(OH)_2$ [式中、 R_2 は複素環、フェニル又はビニル基であり得、これらの基は R_2 の定義で説明したように置換し得る] と式 (XIII') の臭素化誘導体とのアリール結合反応によって製造する。但し、他のいずれの置換基も同時に臭素原子又はヨウ素原子を表すことはない。このアリール結合反応は下記の式に従って生

起する：



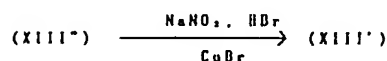
この反応は $Z_1=OH$ 〔式中、 $M_1=H$ 、アルキル又はアルカリ金属〕の場合でも、 $Z_1=NR_2$ 、 R_2 の場合でも生起する。

触媒としては、市販のパラジウム複合体 $Pd[(P(C_6H_5)_3)_4]$ 、パラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン)、又は酢酸パラジウムのようなパラジウム塩とトリフェニルホスフィンもしくはトリ-*o*-トリルホスフィンのようなホスフィンとを用いてその場で形成した複合体を使用し得る。塩基としては、例えばアルカリ金属の炭酸塩及び炭酸水素塩(Na_2CO_3 、 $NaHCO_3$ 等)のような無機塩基又はアミン(トリエチルアミン)のような有機塩基を使用し得る。この反応は、無機塩基を用いて、ベンゼンもしくはトルエンのような炭化水素溶媒又は高沸点エーテル、例えばグリムもしくはその

式(XIII')の物質 1.00当量

この反応は50℃～150℃の温度で、好ましくは反応混合物の還流温度で、2～48時間行う。式(III)の誘導体は一般的方法、即ち反応混合物に水を加えて抽出又は沈澱させる方法で単離し、且つ適当な溶媒中で再品出又はクロマトグラフィーにけることによって精製し得る。

式(XIII')の臭素化誘導体は、式(XIII'')のアミンを下記のようにジアゾ化することによって製造できる：



この反応は、 $Z_1=OH$ 〔 $M_1=H$ 又はアルキル〕の式で示される誘導体でも、 $Z_1=NR_2$ 、 R_2 の式で示される誘導体でも生起する。この反応は、アミン誘導体(XIII')の無機強酸(硫酸又は臭化水素酸)溶液に任意に有機酸(酢酸)を加えたものを、アルカリ金属亜硝酸塩(亜硝酸ナトリウム)により-10℃～

特開平2-124859 (23)

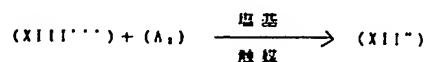
高級誘導体たるジグリム、トリグリムであってよい有機相と塩基性水相とを含む不均質媒質中で生起させる。この反応はまた、有機塩基を用いて、ジメチルホルムアミド又は*N*-メチルピロリドンのような溶媒の存在下、均質媒質中で生起させることもできる。ボロン酸としては、市販の化合物か、又は有機金属誘導体 R_2M_2 〔式中、 R_2 は前記意味を表し、 M_2 はLi又は HgX であり、 X はCl又はBrである〕とホウ酸アルキル $B(OR)_3$ 〔式中 $R'=CH_3$ 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 $i-C_3H_7$ 又は C_6H_5 〕とを反応させ、次いでOrganic Synthesis coll.vol.4、68ページ又はJournal of Organic Chemistry 49、5237～5243ページ(1984)に記載の方法に従い酸加水分解することによって製造したものを使用し得る。種々の反応物質は下記の割合で使用する：

| | |
|---------------------|--------------|
| ボロン酸 $R_2B(OH)_2$ ： | 1.05～1.50当量 |
| 塩基 | 4.00～6.00当量 |
| 触媒 | 0.005～0.03当量 |

10℃の温度で処理することによって生起させる。次いで、得られたジアゾニウム塩を臭化水素酸及び臭化第一銅の存在下、50℃～90℃の温度で分解する。

式(XIII')の物質は通常の方法、即ち反応混合物に水を加える抽出又は沈澱操作によって単離し、且つ適当な溶媒中で再結晶化又はクロマトグラフィーにかけて精製し得る。

アミン(XIII'')は、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} で適当に置換した式(A₂)のフェニルボロン酸と、式(XIII'')のハロゲン化(臭素化又はヨウ素化)誘導体とのアリール結合反応によって得られる。この反応は下記の式に従って生起する：



前記式中、基 Z_1 、 R_{21} 、 R_{22} 及び R_{23} は、 R_{24} 、 R_{25} 及び R_{26} が同時に臭素原子又はヨウ素原子を表すことはないという条件で前述のごとき意味を表し、

特開平2-124859 (24)

Halはハロゲン原子、特に臭素又はヨウ素を表す。

この反応は、 $Z_1=OH$ 〔式中、 $H_2=H$ 、アルキル又はアルカリ金属〕の場合でも、 $Z_1=NR_1, R_2$ の場合でも生起する。反応条件は(XIII')から(III)への変換の時と同じである。

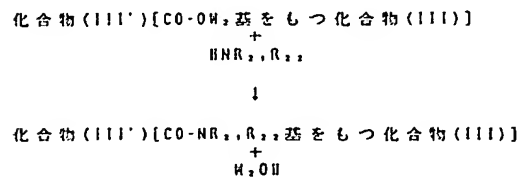
アミン(XIII'')は式(XIII'')のニトロ化誘導体の還元によって形成できる。

この反応は $Z_1=OH$ 〔式中、 $H_2=H$ 又はアルキル〕の式で示される誘導体でも、 $Z_1=NR_1, R_2$ の式の誘導体でも生起する。還元剤としては、金属(例えば鉄、スズ)又はこれら金属の塩(例えば塩化スズ)を無機酸(HCl 、 H_2SO_4)又は有機酸(酢酸)媒質中で使用し得る。還元剤としてはまた、水素(任意に加圧下で使用)又はその前駆体(水素化ホウ素ナトリウム、ギ酸誘導体、シクロヘキサンをパラジウム又はプラチナのような遷移金属の存在下で使用してもよい。その場合は、溶媒として酢酸エチル、酢酸又はアルコール、例えばエチルアルコー

ルを使用すると有利である。式(XIII'')の物質は通常の方法、即ち反応混合物に水を加える抽出又は沈澱処理によって単離し、且つ適当な溶媒中で再結晶化又はクロマトグラフィーにかけて精製し得る。

(XIII'')タイプ誘導体は公知の化合物である。

式(III'')及び(XIII')の化合物の場合は、式中 $Z_1=OH$ の誘導体が得られた時に、これを有機化学で一般的な官能基変換方法によって $Z_1=NR_1, R_2$ の式で示される誘導体に変換することができる。例えば、 Z_1 が OH であり、 H_2 がアルキルである誘導体は、任意に加圧しながら $100^{\circ}C \sim 200^{\circ}C$ の温度で過剰量のアミン HNR_1, R_2 と共に加熱すれば、下記の反応式に従って $Z_1=NR_1, R_2$ の誘導体に変換し得る：



式中の Z_1 が OH であり、 H_2 がアルキルである化合物(III'')、(XIII')又は(XIII'')からは、アルコール系水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムのような無機塩基を用いる鹼化反応によって、式中

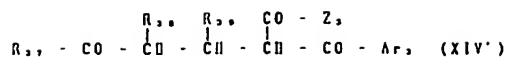
の Z_1 が OH 〔式中、 H_2 はアルカリ金属〕である化合物を得ることもできる。これらの化合物を無機酸、例えば塩酸又は硫酸で処理すると、夫々 $Z_1=OH$ の誘導体(III)、(XIII')又は(XIII'')が得られる。

式中 $Z_1=OH$ の誘導体(III)、(XIII')又は(XIII'')からは、カルボン酸官能基を塩化チオニル($SOCl_2$)、塩化ホスホリル($POCl_3$)、三塩化リン(PCl_3)、五塩化リン(PCl_5)、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、クロロギ酸アルキル又は無水トリフルオロ酢酸のような物質で活性化し、且つ塩素化溶媒もしくは芳香族溶媒のような有機溶媒又はTHFのようなエーテルの中で、有機塩基又は無機塩基を存在させて、アミン HNR_1, R_2 と反応させることにより、 $Z_1=NR_1, R_2$ の化合物を得ることもできる。

次に、式(IV)で示される化合物の製造を説明する。

式(IV)の化合物は、例えば式(XIV')

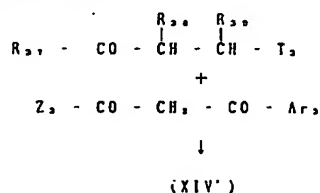
特開平2-124859 (25)



[式中、 Ar_1 は式(XIV'')の基、即ち $R_{3,2}$ 、 $R_{3,3}$ 及び $R_{3,4}$ で置換されたフェニル基であり、 Z_1 、 $R_{3,5} \sim R_{3,6}$ は前記意味を表す]

で示される誘導体を、酸性媒質中でアンモニウム供与体を存在させて加熱しながら環化処理することにより製造できる。

式(XIV')の中間誘導体は本発明に属する新規の化合物である。これらの誘導体は、3-プロピオトンと、適当に置換した酢酸ベンゾイルもしくはアセトアミドとを、無機強塩基及び溶媒の存在下で、下記の反応式

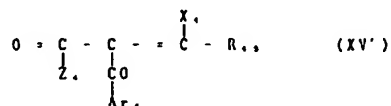


することを特徴とする方法によって製造することができる。

また、 W_2 が低級アルキルである式(IV'')の誘導体は、前述のごとく酸処理した後で、これらの酸を対応する酸のハロゲン化物にハロゲン化し且つこれらのハロゲン化物を式 $HNR_{3,1}R_{3,2}$ [式中、 $R_{3,1}$ 及び $R_{3,2}$ は前記意味を表す]のアミンと反応させることによって、 Z_1 が $NR_{3,1}R_{3,2}$ である式(IV')の誘導体に変換することができる。

次に、式(V)の物質の製造を説明する。

第1の方法では、式(XV')

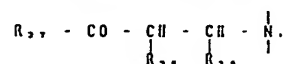


[式中、 Ar_1 は式(XV'')で示され、 $R_{3,2}$ 、 $R_{3,3}$ 、 $R_{3,4}$ 、 $R_{3,5}$ 及び Z_1 は式(V)の場合と同じ意味を表し、 X_1 は(低級)ジアルキル-アミノ基もしくは(低級)アルコキシ基を表す]

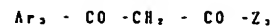
に従って反応させる方法によって製造することができる。

前記式中、 Z_1 及び $R_{3,2} \sim R_{3,6}$ は式(XIV')の場合と同じ意味を有し、 T_1 はハロゲン原子又は第4アンモニウム基のような脱離性残基(leaving group)を表す。

基 T_1 が第4アンモニウム基の場合には、Hannich塩基から誘導した化合物、即ち下記の式



の誘導体を、アルカリ性媒質中でアルコール系溶媒を存在させて、下記の式



の誘導体と反応させる。

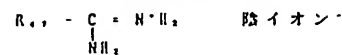
これらの誘導体は公知のものである。

Z_1 がOH基である式(IV)の誘導体、即ち $W_2=H$ の式(IV'')で示される誘導体も、 W_2 が低級アルキル基である式(IV'')のエステルを酸処理し次いで酸性化

で示されるエノン(enone)を、塩基媒質中で溶媒を存在させて、下記の式



のアミジン、又は下記の式



[式中、 $R_{3,1}$ は前記意味を表す]

で示される前記アミジンの塩

と反応させる。

この反応は、有機溶媒、特にメタノール、エタノール又はプロパノールのようなアルコール溶媒中で、対応するアルコラート又は有機塩基、例えばアミン、好ましくは第三アミン、又は無機塩基、例えばナトリウム、カリウムもしくはカルシウムのようなアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩又は炭酸水素塩を存在させて行くと有利である。この反応はまた、前述のごとき無機塩基の存在下で水中で生起させることもで

特開平2-124859 (26)

きる。式(V')の誘導体、即ちZ₁が前述のごときNR₁₁,R₁₂基である式(V)で示される誘導体の場合は、式(V')の誘導体、即ちZ₁が前述のごとき基OH₁である式(V)で示される誘導体を式HNR₁₁,R₁₂のアミンと反応させ、H₂Oを除去する。式(V')中のW₁が酸素原子の場合は、先ずこれらの誘導体の酸官能基をジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、クロロギ酸エチル、無水トリフロロ酢酸、塩化チオニル(SOCl₂)、塩化ホスホリル(POCl₃)、三塩化リン(PCl₃)又は五塩化リン(PCl₅)のような物質で活性化してから、塩素化溶媒もしくは芳香族溶媒(特に炭化水素)のような有機溶媒又はTHFのようなエーテルの中で、有機塩基を存在させて、アミンHNR₁₁,R₁₂により処理する。

式(V')の誘導体からは、有機化学で一般的な官能基変換方法により、式(V')で示される別の誘導体を製造することができる。

式(XV')の誘導体は、式(XV'')

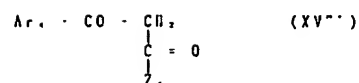
体を、式R₁₁,H[式中、R₁₁はR₁と同じ意味を有し、但しこれを酸素原子に結合する原子価結合はR₁₁においてO、S又はNR₁₁のような異原子にも結合する]の誘導体と反応させる。

この反応は、溶媒及びアルカリ性媒質、有利にはプロトン性又は非プロトン性溶媒中で、有機もしくは無機塩基、例えばナトリウム、カリウム又はカルシウムのようなアルカリもしくはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩又は炭酸水素塩の存在下で生起させる。

式(XXV')の誘導体は、R₁₁が低級アルキルチオ又はベンジルチオ基である式(V)の誘導体を、酸化剤、例えば過酸化水素又は過酸、例えば過酢酸、メタクロロ過安息香酸又は過フタル酸マグネシウムで酸化することによって製造できる。

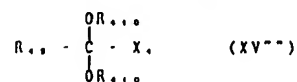
次に、式(VI)の化合物の製造を説明する。

この方法では、式(XVI')の2-エチレンフェニルケトンと式R₁₁-CO-CH₂-COZ₁[式中、R₁₁、R₁₂及び



[式中、Ar₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄及びZ₁₁は前記意味を表す]

で示される誘導体を、下記の式(XV'')



[式中、R₁₁及びX₁₁は前記意味を表し、R₁₁₁は低級アルキル基を表す]

で示される誘導体と反応させることによって製造できる。

R₁₁がアルキルスルフィニル、ベンジルスルフィニル、アルキルスルホニル又はベンジルスルホニルではない式(V)の誘導体を製造するための第2の製造方法では、式(XXV')[式中、R₁₁、R₁₂、R₁₃及びZ₁₁は前記意味を表し、A₁₁は(低級)アルキルスルホニル又はベンジルスルホニル基を表す]の誘導

Z₁₁は前記意味を表す]のエステル又はβ-ケトンアミドとを、エチルアルコールのような低級アルカノール中で有機もしくは無機塩基、例えば部分的に脱水したバリタを存在させて、0℃〜使用溶媒の沸点の温度で反応させる(マイケル反応)。その結果得られた式(XVI'')[式中、R₁₁、R₁₂及びZ₁₁は前記意味を表す]の化合物は、カルボン酸媒質、好ましくは酢酸媒質中で、還流供与体、例えばアンモニア又は有機もしくは無機アンモニウム塩を存在させて、40℃〜溶媒回流温度で加熱するだけで環化し得る。その結果、R₁₁、R₁₂が前記意味を有し且つZ₁₁が夫々OH₁₁及びNR₁₁,R₁₂である式(VI'')又は(VI')の物質が得られる。

式(VI'')の誘導体を得られた場合には、前記した一般的な有機化学の手法で式(VI')の誘導体に変換することができる。

次に、式(VII)の化合物の製造を説明する。

式(VII)[式中、K₁₁は0であり、K₁₁は-C(R₁₁)=、

特開平2-124859 (27)

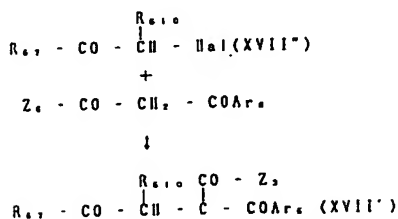
R_{100} は $-C(R_{100})=$ である]の化合物は、KRAFF及びDAALによりChem. Ber. 21, 3053ページ(1888)に記載され且つTREBAUL及びTESTEによりSoch. Chim. Fr. 2272ページ(1970)にも記述された一般的方法に従い、反応物質をアルコール又はカルボン酸、例えば酢酸中で、触媒量(0.1~5%)の強酸(無機又は有機酸、例えば塩酸又は硫酸)の存在下40℃~120℃で加熱して環化することにより、式(XVII')の β , γ -ジケトンエステルまたはアミドから製造する。

K_{100} が NR_{100} であり、 K_{100} が $-C(R_{100})=$ であり、 K_{100} が $-C(R_{100})=$ である式(VII)の化合物は、式(XVII')の β , γ -ジケトンエステル又はアミドを出発材料とし、酸性媒質中で、式 NHR_{100} 〔式中、 R_{100} は前記意味を表す〕のアミンを存在させて加熱しながら環化することによって製造する。溶媒としてはカルボン酸、例えば触媒としても機能する酢酸を使用し得る。塩酸又は硫酸のような無機強酸を触媒

量加えてもよい。反応温度は40℃~使用溶媒の沸点である。

アンモニアを用いて反応を生起させると、 K_{100} が NH 、 K_{100} が $-C(R_{100})=$ 、 K_{100} が $-C(R_{100})=$ の式(VII)で示される物質が得られる。この化合物を、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド又は N -メチルピロリドンのような溶媒中で、無機もしくは有機塩基を存在させて、ハロゲン化誘導体 $R_{100}Hal$ 〔式中、 Hal はハロゲン、例えば塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である〕で処理すれば、 K_{100} が NR_{100} 、 K_{100} が $-C(R_{100})=$ 、 K_{100} が $-C(R_{100})=$ の式(VII)で示される誘導体を得ることができる。

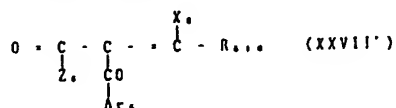
式(XVII')のジケトンエステル及びアミドは、式(XVII'')のハロケトン〔任意に基 R_{100} 及び R_{100} で置換〕と適当に置換した酢酸ベンゾイル又はアセトアミドとを、下記の反応式



〔式中、 Ar_1 は式(XVII'')の基、即ち R_{100} 、 R_{100} 及び R_{100} で置換されたフェニル基であり、 Z 及び R_{100} ~ R_{100} は前記意味を表し、 Hal はハロゲン原子のような離脱性残基を表す〕

に従って反応させる方法で形成することができる。

K_{100} が $-H$ 又は $-N(R_{100})$ であり、 K_{100} が $-H$ 又は $-N(R_{100})$ であり、但し K_{100} 及び K_{100} が同時に $-N(R_{100})$ 及び $-N(R_{100})$ を表すことはない式(VII)の化合物は、式(XXVII')の



〔式中、 Ar_1 は式(XVII'')の基、即ち R_{100} 、 R_{100} 及び R_{100} で置換されたフェニルであり、 Z_1 及び R_{100} は前記意味を表し、 X_1 は(低級)ジアルキルアミノもしくはアルコキシである〕

で示されるエノンと、1つ以下の R_{100} で任意に置換したヒドラジンとを反応させることによって製造する。この反応は、エチルアルコールのようなアルカノール中で、無機もしくは有機塩基、例えばトリエチルアミンの存在下で生起させる。

R_{100} が低級アルキル基又は低級アラルキル基の場合は、式(VII')及び(VII'')で示される2つの位置異性体を得ることができる。

前記式中、

K_{100} は $-N$ であり、 K_{100} は $-N(R_{100})$ であるか、又は K_{100} は $-N(R_{100})$ であり、 K_{100} は $-N$ である。

通常は後者の方が多い。

出発材料として使用するエノンは、式(V)の化合物の製造で説明した方法により製造する。

式(VII)の化合物の場合はいずれも、式中 $Z_1=OH$ の誘導体を得られた時に、これを有機化学の一般的な官能基変換方法によって $Z_1=NR_1, R_2$ の誘導体に変換することができる。例えば、 Z_1 が OH であり、 M_1 が低級アルキルである誘導体は、任意に加圧しながら $100^{\circ}C \sim 200^{\circ}C$ の温度で過剰量のアミン HNR_1, R_2 と共に加熱すると、 $Z_1=NR_1, R_2$ の誘導体に変換することができる。

Z_1 が O -アルキルである式(VII)の化合物からは、アルコール系水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムのような無機塩基と鹼化反応させることによって、 $Z_1=OM_1$ 〔式中 M_1 はアルカリ金属である〕の化合物を得ることもできる。この化合物を塩酸又は硫酸のような無機酸で処理すれば、 $Z_1=OH$ の式(VII)で示される誘導体を得られる。

Z_1 が OH である式(VII)の誘導体からは、カルボン酸官能基を塩化チオニル($SOCl_2$)、塩化ホスホリル($POCl_3$)、三塩化リン(PCl_3)、五塩化リン

以下の実施例101~170は式(II)の亜種の化合物に係わるものである。

実施例101: 2-(4-モルホリノカルボニル)-5-ヨード-3-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾチオフェン(方法D、化合物番号101)。

2-(4-モルホリノカルボニル)-5-アミノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾチオフェン(1.47g、0.0037モル)、蒸留水(10ml)及び98%まで濃縮した硫酸(1.0ml)を100mlフラスコ内に導入する。この混合物の温度を $50^{\circ}C$ 以下に維持しながら、亜硝酸ナトリウム(0.27g、0.0039モル)の水(5ml)溶液を徐々に注入する。攪拌を1時間続け、その後該反応混合物を、水(10ml)とヨウ化カリウム(0.85g、0.0039モル)との溶液中に注ぐ。得られた混合物を徐々に $80^{\circ}C$ まで加熱し、この温度に1時間維持する。冷却後、該反応混合物を塩化メチレン($3 \times 50ml$)で抽出処理し、有機相を水洗し、塩酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を蒸発させる。シリカの

(PCl_5)、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、クロロギ酸アルキル又は無水トリフルオロ酢酸のような物質によって活性化した後で、塩素化溶媒もしくは芳香族溶媒(特に炭化水素)のような有機溶媒又はTHFのようなエーテル中で、有機もしくは無機塩基を存在させてアミン HNR_1, R_2 と反応させることにより、 Z_1 が NR_1, R_2 である化合物を得ることもできる。

以下に非限定的実施例を挙げて、本発明をより詳細に説明する。

これらの実施例で形成した化合物の構造は、核磁気共鳴分光写真によって確認した。

これらの実施例で使用した略号 $m.p.$ は融点($^{\circ}C$)を表す。物質の $\log P$ が明記されていない場合は、その物質が化学的中間体であって、固による植物の病害に対して有効な物質ではないと理解された。

クロマトグラフィーにかけると、2-(4-モルホリノカルボニル)-5-ヨード-3-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾチオフェンが得られる(0.9g)。融点は $214^{\circ}C$ である(収率48%、化合物番号101)。

実施例102: 2-(4-モルホリノカルボニル)-5-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾチオフェン(方法C、化合物番号102)。

2-(4-モルホリノカルボニル)-5-アミノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾチオフェン(2.0g、0.005モル)、ジクロロメタン(50ml)、トリエチルアミン(0.74ml、0.0052モル)及び塩化4-クロロベンゾイル(0.70ml、0.0052モル)を100mlフラスコ内に順次導入する。

$20^{\circ}C$ で1時間攪拌した後、溶媒を蒸発させ、得られた固体を水で濯ぎ、風乾し、その後、ジクロロメタン(20ml)で濯ぐ。その結果、2-(4-モルホリノカルボニル)-5-(4-クロロベンゾイルアミノ)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾチオフェン

特開平 2-124859 (29)

(1.0g、37%)が得られる。融点は247℃である(化合物番号102)。

実施例103: 2-(4-ホルキノカルボニル)-5-アミノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾチオフェン(方法B、化合物番号103)。

2-(4-ホルキノカルボニル)-5-ニトロ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾチオフェン(10.7g、0.025モル)、無水エタノール(100ml)、濃塩酸(3ml)及び鉄粉末(4.2g、0.075モル)を250mlフラスコ内に順次導入する。この反応混合物を2時間還流させ、次いで冷却後に重炭酸ナトリウム飽和溶液(200ml)中に注ぐ。

酢酸エチル(6×100ml)で抽出処理した後、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を蒸発させると、2-(4-ホルキノカルボニル)-5-アミノ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾチオフェンが得られる(9.2g、収率92%)。融点は213℃である(化合物番号103)。

方法Aに従って製造した2-(4-ホルキノカルボニル)-5-ブロモ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾチオフェン(2.0g、0.005モル)と、1,2-ジメトキシエタン(50ml)と、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.2g)と、アロベン-2-イルボロン酸(0.5g、0.006モル)と、2M炭酸ナトリウム水溶液(20cc)とを、不活性雰囲気下でフラスコ内に順次導入する。この混合物を8時間還流温度に加熱し、その後水と氷との混合物中に注ぐ。析出させることによって得られたベージュ色の生成物を濾過によって分離し、水で濯ぎ、風乾する。シリカのクロマトグラフィーにかけると、化合物番号105が得られる(1.5g、収率81.5%)。m.p. 135℃。

実施例106: 2-(4-ホルキノカルボニル)-3-(4-メトキシフェニル)ベンゾチオフェン(方法F、化合物番号106)。

5-アミノ-2-(4-ホルキノカルボニル)-3-(4-

実施例104: 2-(4-ホルキノカルボニル)-5-ニトロ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾチオフェン(方法A、化合物番号104)。

α -メルカプトアセトホルリド(9.0g、0.0056モル)、炭酸カリウム(13.8g、0.1モル)、2-クロロ-3',4'-ジメトキシ-5-ニトロベンゾフェノン(14.8g、0.046モル)及びエタノール(200ml)をフラスコ内に順次導入する。この混合物を攪拌しながら2時間還流温度に加熱し、その後室温に冷却し、水(1l)中に注ぐ。生成した黄色沈殿物を濾過し、水で濯いだ後風乾する。その結果、2-(4-ホルキノカルボニル)-5-ニトロ-3-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾチオフェンが得られる(18.1g、92%)。融点は144.5℃である(化合物番号104)。

実施例105: 2-(4-ホルキノカルボニル)-5-(プロベン-2-イル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾチオフェン(方法E、化合物番号105)。

メトキシフェニル)ベンゾチオフェン(1.0g、0.0027モル)と蒸留テトラヒドロフラン(THF、50ml)とを不活性雰囲気下でフラスコ内に導入する。この混合物を還流温度にし、その後、THF(20ml)中に溶解した亜硝酸tert-ブチル(0.7ml、0.0054モル)を滴下する。3時間後、該反応混合物を水で処理し、CH₂Cl₂で抽出し、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥する。蒸発処理し且つクロマトグラフィーにかけると、化合物番号106が分離する(0.5g、収率53%)。m.p. 131℃。

実施例107: 2-(N,N-ジエチルカルボキサミド)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾチオフェン(方法G、化合物番号107)。

方法Dに従って製造した3-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾチオフェン-3-カルボン酸(25g、0.08モル)と、1,2-ジクロロエタン(300ml)と、塩化チオニル(12ml、0.16モル)と、DMF(1ml)とをフラスコ内に導入する。この混合物を還流温度まで加熱

特開平2-124859 (30)

に加熱する。固体が少しずつ溶解して、透明な黄色溶液が得られる。4時間後、溶媒を蒸発させると、2-(クロロカルボニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾチオフェンが得られる(24.7g、収率96%)。

この生成物(2.5g、0.0075モル)を直ちにTHF(100ml)中のN,N-ジエチルアミン(4cc、0.0375モル)と反応させ、水で処理し且つ酢酸エチルで抽出処理すると、2-(N,N-ジエチルカルボキサミド)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)ベンゾチオフェンが得られる(2.5g、収率90%)。これは、ベンタン中で攪拌し、分散させることによって結晶化する。融点は113℃である(化合物番号107)。

実施例108: 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-エトキシカルボニリデノン(方法G):

a) 塩化チオニル(25g)を2-(3,4-ジメトキシベンゾイル)安息香酸(15g)に加え、この混合物を気体の発生が終わるまで50℃に加熱する。反応が終了

したらトルエンを加え、この混合物を蒸発処理して過剰の塩化チオニルを除去する。得られる酸塩化物は橙色の固体である。

b) 前記酸塩化物をトルエン中でやや過剰のマロン酸エチルのマグネシウムエノレート(マロン酸エチル及びマグネシウムエトキシドから製造)と反応させる。この反応混合物を希硫酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。水洗及び乾燥後、溶媒を蒸発させると、赤色油状物が得られる。これは後のステップでそのまま使用する。

c) 得られた上記油状物を5%炭酸ナトリウム溶液(300ml)と共に35分間還流温度に加熱する。赤色固体が形成される。この混合物を冷却し、傾瀉により水相を除去し、水(300ml)を再び加える。この混合物を35分間還流温度に再加熱する。これを冷却し、尹過し、水で洗浄し且つ乾燥させると、インデノンが橙色の固体の形態で得られる(m.p. 130℃、収率49%、化合物番号108)。

実施例109: 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-モルホリノカルボニルインデノン:

実施例108で得たインデノン(0.9g)をモルホリン(10ml)と共に1時間加熱する。この反応混合物を希硫酸溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し且つ濃縮する。表題の物質が98%の収率で得られる(m.p. 71.5℃、化合物番号109)。

実施例110: 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-モルホリノカルボニル-3-ヒドロキシインデン:

実施例109で製造したインデノン(0.5g)をメタノール(20ml)中でNaBH₄(0.05g)及び塩化セリウム(0.5g)により還元する。10分後に反応を終了し、反応混合物を水中に注ぐ。希硫酸によりpHを5に調整し、この混合物を酢酸エチルで抽出する。これを水洗し、溶媒を蒸発させる。インデノールが得られる(0.49g、m.p. 134℃、収率99%、化合物番号110)。

実施例111: 2-モルホリノカルボニル-3-(3,4-ジ

メトキシフェニル)-6-メトキシインデン(方法H):

a) ナトリウム(0.8g)を反応器内で無水エタノール(100ml)と反応させる。3,4-ジメトキシベンゾイルアセトモルホリド(10g)を加え、該混合物を15分間攪拌する。次に、塩化3-メトキシベンジル(5.3g)を加える。この反応混合物を1時間30分還流温度に加熱し、減圧下で濃縮する。これを水及び希硫酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出処理する。橙色の油状物が得られる。

b) この油状物(5.1g)にポリリン酸(53g)を加え、該混合物を70℃で6時間加熱する。この反応混合物に水を注ぎ、溶解するまで攪拌した後、酢酸エチルで抽出する。生成物をクロマトグラフィー(溶媒液: 酢酸エチル)により精製する。収率25%、m.p. 115℃(化合物番号111)。

実施例112: 2-モルホリノカルボニル-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5,6-メトキシインデン

(方法1):

a) 3,4-(ジメトキシベンゾイル)アセトホルドをピペリジン及び無水酢酸の存在下で酢酸中のベラトルムアルデヒドと縮合させる。この混合物を100℃に加熱し、水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機相を飽和炭酸カリウム溶液で洗浄する。生成物をシリカ上でヘプタン/酢酸エチル混合物(10/90)により溶離して精製する。m.p.150℃の赤色固体が得られる。

b) 次にエチレン性ケトンを経メタノール中塩化セリウムの存在下でNaBH₄により還元する。その結果、アリルアルコールが83%の収率で得られる(m.p.110℃)。

c) 上記のようにして得たアリルアルコール(2.2g)を触媒量のパラトルエンスルホン酸と共にトルエン(80ml)の中に入れる。この混合物を5時間還流温度に加熱し、反応中に生成する水を除去する。この反応混合物を水中に注ぎ、傾瀉し、希重炭酸

特開平2-124859 (31)

カリウム溶液で洗浄し、再度水で洗浄する。淡褐色の粉末(1.9g)が得られる(化合物番号112)。

上記方法の1つを用いて以下の化合物を製造した。これらの化合物の構造、物理化学的特性及び製造方法を下記表1に示す。

この表には、実施例101~112の生成物の構造及び特性も示した。これらの化合物はR₁がHであり且つNR₁, R₂が4-ホルノ基である式(II)で示される。

表1では、式(II)のK₁₀, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₇, R₁₈, R₁₉, m.p., logP, 方法番号

表1

化合物K₁₀, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₇, R₁₈, R₁₉, m.p., logP, 方法番号

| 化合物番号 | K ₁₀ | R ₁₂ | R ₁₃ | R ₁₄ | R ₁₇ | R ₁₈ | R ₁₉ | m.p. | logP | 方法 |
|-------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|---|-----------------|-----------------|----------|------|----|
| 101 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | I | H | H | 214 | 4.4 | D |
| 113 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | Cl | H | H | 166.53.9 | 4.4 | D |
| 114 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | Br | H | H | 180 | 4.1 | D |
| 102 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | 4-Cl-C ₆ H ₄ CONH | H | H | 247 | 4.8 | C |
| 115 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CH ₃ CONH | H | H | 140 | 2.4 | C |

| | | | | | | | | | | |
|-----|---|------------------|------------------|-----------------|--------------------------------------|---|-------------------------------|----------|-----|---|
| 116 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CF ₃ CONH | H | H | 198 | 3.5 | C |
| 103 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | NH ₂ | H | H | 213 | * | B |
| 104 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | NO ₂ | H | H | 144.53 | 4.4 | A |
| 117 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | F | H | H | 148 | 3.4 | A |
| 118 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | H | H | H | 123.53.3 | 4.4 | A |
| 119 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | NO ₂ | H | H | 289 | 3 | A |
| 120 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | C ₆ H ₅ CONH | H | H | 173 | 4.5 | C |
| 121 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | H | H | NH ₂ | 205 | * | B |
| 122 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | H | H | F | 150 | 3.4 | A |
| 123 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | H | H | Br | 205 | 4.1 | D |
| 124 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | H | H | Cl | 180 | 3.9 | A |
| 125 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | H | H | Cl | 192 | 3.9 | A |
| 126 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | H | H | C ₆ H ₅ | 191 | 5.0 | E |
| 127 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | H | H | CH ₃ | 187 | 3.8 | A |
| 128 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | Cl | H | H | H | 151 | 3.9 | E |
| 129 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | F | H | H | H | 187 | 3.4 | A |
| 130 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | CH ₃ | H | H | H | 150 | 3.8 | E |
| 131 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | H | H | NHCOCH ₃ | 228 | 3.5 | C |
| 132 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | H | H | NHCOCH ₃ | 210 | 2.4 | C |
| 133 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | CF ₃ | H | H | 184 | 4.1 | A |
| 105 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | H ₂ C=C(CH ₃) | H | H | 135 | 4.3 | E |
| 134 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | チエニル-3 | H | H | 188 | 4.7 | E |
| 135 | S | OCH ₃ | OCH ₃ | H | C ₆ H ₅ | H | H | 208 | 5.0 | E |
| 136 | O | OCH ₃ | OCH ₃ | H | NO ₂ | H | H | 152 | 2.5 | A |
| 137 | O | OCH ₃ | OCH ₃ | H | H | H | H | 153 | 2.7 | F |

| | | | | | | | | | | |
|-----|------------------|------------------|------------------|---|------------------|------------------|---|----------|-----|---|
| 138 | O | OCH ₃ | OCH ₃ | H | Cl | H | H | 135 | 3.4 | D |
| 139 | O | OCH ₃ | OCH ₃ | H | Br | H | H | 133 | 3.8 | D |
| 140 | O | OCH ₃ | OCH ₃ | H | NH ₂ | H | H | 198 | * | B |
| 141 | NCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ | H | NO ₂ | H | H | 190 | 2.7 | A |
| 142 | NCH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ | H | NH ₂ | H | H | 184 | * | B |
| 143 | S | H | OCH ₃ | H | NO ₂ | H | H | 108 | 3.5 | A |
| 144 | S | H | OCH ₃ | H | NH ₂ | H | H | 210 | * | B |
| 106 | S | H | OCH ₃ | H | H | H | H | 131 | 3.7 | F |
| 145 | O | H | OCH ₃ | H | NO ₂ | H | H | 141 | 3 | A |
| 146 | O | H | OCH ₃ | H | NH ₂ | H | H | 196 | * | B |
| 147 | O | H | OCH ₃ | H | H | H | H | | 3.2 | F |
| 111 | CH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ | H | H | OCH ₃ | H | 115 | 2.5 | H |
| 112 | CH ₃ | OCH ₃ | OCH ₃ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | 175 | 2.1 | I |
| 110 | CHOH | OCH ₃ | OCH ₃ | H | H | H | H | 134 | 2.0 | C |
| 148 | CHOAc | OCH ₃ | OCH ₃ | H | H | H | H | 110 | 2.7 | C |
| 149 | CH ₃ | H | OCH ₃ | H | OCH ₃ | OCH ₃ | H | 162.42.5 | 4.4 | I |

* 合成中間物質

AcはCH₃-CO-を意味する。

表2には、K₁₀が硫黄原子であり、R₁₂及びR₁₃がメトキシ基であり、R₁₄, R₁₅, R₁₆及びR₁₇が水素原子であり、R₁₈及びNR₁₈, R₁₉が表2に記載の意味を有するような式(II)の化合物の構造及び物理

化学的性質を示した。これらの化合物は方法Gに従って製造したものである。

表Ⅱ

| 化合物番号 | R ₁ | NR ₁ R ₂ | m.p. | LogP |
|-------|----------------|--------------------------------|------|------|
| 150 | H | N-メチルエチルアミノ | 95 | 3.6 |
| 151 | H | ビス(メトキシエチル)アミノ | 90 | 3.7 |
| 107 | H | N-ジエチルアミノ | 113 | 4.1 |
| 152 | H | 2,6-ジメチルモルホリノ | 150 | 4.2 |
| 153 | H | ピペリジノ | 110 | 4.3 |
| 154 | H | ピロリジノ | 119 | 3.7 |
| 155 | H | N-ジメチルアミノ | 128 | 3.1 |
| 156 | H | N-メチルヒドロキシエチルアミノ | 84 | 2.8 |
| 157 | H | 2-ヒドロキシメチルピペリジノ | 60 | 3.8 |
| 158 | H | N-メチルメトキシエチルアミノ | 107 | 3.4 |
| 159 | H | 2-メトキシメチルピペリジノ | 123 | 4.5 |
| 160 | H | 2-ヒドロキシメチルピロリジノ | 74 | 3.3 |
| 161 | H | 4-ヒドロキシピペリジノ | 168 | 2.2 |
| 162 | H | 4-オキシピペリジノ | 148 | 3.0 |

タン(3×200ml)で抽出する。重炭酸ナトリウム溶液で洗った後、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、その後減圧下で濃縮して、褐色油状物を得る。ペンテン(300ml)で攪拌、分散すると、2-クロロ-3',4'-ジメトキシ-5-ニトロベンゾフェノン(12.5g、収率78%)がm.p.138℃の固体として単離される(化合物番号171)。

同様の条件で次の化合物を形成した。これらの化合物の構造及び物理化学的特性を下記表に示す。これらの化合物はR₁がHであり、R₂がメトキシ基であり、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈及びR₉が下記表Ⅲに記載の意味を表す式(Ⅷ')の生成物である。

以下の実施例201～253は式(Ⅲ)の亜種(Ⅱ)の生成物に係わる。

実施例201: 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-1-モルホリノカルボニルベンゼン

特開平2-124859 (32)

| | | | | |
|-----|---|-----------------|-----|-----|
| 163 | H | 2-メトキシメチルピロリジノ | 60 | 3.9 |
| 164 | H | 3-ヒドロキシピペリジノ | 90 | 3.1 |
| 165 | H | 4-メトキシピペリジノ | 139 | 2.8 |
| 166 | H | 3-メトキシピペリジノ | 60 | 3.8 |
| 167 | F | N-メチルエチルアミノ | 103 | 3.8 |
| 168 | F | 2,6-ジメチルモルホリノ | 134 | 4.4 |
| 169 | F | N-メチルメトキシエチルアミノ | 107 | 3.6 |
| 170 | F | ビス(ジメトキシエチル)アミノ | 99 | 3.9 |

実施例171～184: 2-クロロ-3',4'-ジメトキシ-5-ニトロベンゾフェノン(R₁が0、S又は-N(R₁))である式Ⅱの生成物を製造するための中間体。

塩化2-クロロ-5-ニトロベンゾイル(11g、0.05モル)、1,2-ジメトキシベンゼン(20ml、0.15モル)及び無水塩化第二鉄(0.5g)をフラスコ内に順次導入する。この混合物を徐々に150℃に加熱し、この温度で1時間維持する。冷却後、該反応混合物を1N塩酸(200ml)中に注ぎ、その後、ジクロロメ

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)安息香酸(化合物204、1.6g、0.00454モル)、テトラヒドロフラン(50ml)及びジイミダゾールカルボニル(0.92g、0.0057モル)を100mlフラスコ内に導入する。この混合物を20℃で2時間攪拌する。次にモルホリン(1ml、0.0113モル)を加え、該混合物を8時間攪拌する。この反応混合物を蒸留水(150ml)中に注ぎ、沈澱物を濾過し、水(100ml)で洗浄し、その後風乾する。その結果、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-1-モルホリノカルボニルベンゼン(1.3g、収率68.4%)が融点153℃の白色固体として得られる(化合物番号201)。

同様にして化合物番号201～231を製造した。これらの化合物はR₃及びR₄がメトキシ基であり、R₅、R₆及びR₇が水素原子であり、R₈、R₉及びZ₂が下記表Ⅳ及びⅣ'に記載の意味を表す式(Ⅱ)の化合物である。

特開平 2-124859 (33)

別の亜種の生成物は、 R_{12} 及び R_{13} が一緒になつて二価のメチレンジオキシ基を構成し、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 及び R_{17} が水素原子であり、 R_{18} 及び Z_1 が下記表 V に示す意味を有する式(Ⅲ)で示される。

表 III

| 化合物番号 | R_{11} | R_{12} | A_1 | R_{17} | R_{18} | R_{19} | n.p. |
|-------|----------|-------------------|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|
| 171 | H | CH ₃ O | Cl | NO ₂ | H | H | 138 |
| 172 | H | CH ₃ O | Cl | H | NO ₂ | H | 140 |
| 173 | H | CH ₃ O | F | H | H | H | 84 |
| 174 | H | CH ₃ O | F | F | H | H | 125 |
| 175 | H | CH ₃ O | Cl | H | H | NO ₂ | 139.5 |
| 176 | H | CH ₃ O | F | H | H | F | 189 |
| 177 | H | CH ₃ O | F | H | H | Cl | 167 |
| 178 | H | CH ₃ O | F | H | Cl | H | 134 |
| 179 | H | CH ₃ O | F | H | NO ₂ | H | 140 |
| 180 | H | CH ₃ O | F | H | H | CH ₃ | 110 |
| 181 | F | CH ₃ O | F | H | H | H | 102 |
| 182 | H | CH ₃ O | F | CF ₃ | H | H | 79 |
| 183 | H | H | Cl | H | NO ₂ | H | 103 |
| 184 | F | CH ₃ O | F | F | F | F | 77 |

表 IV

| No. | Z_1 | R_{21} | n.p. | log P |
|-----|------------------------|-------------------|------|-------|
| 201 | モルホリノ | 4-フルオロフェニル | 153 | 4.1 |
| 202 | モルホリノ | フェニル | 130 | 4.0 |
| 203 | モルホリノ | 4-メチルフェニル | 129 | 4.6 |
| 204 | $N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$ | Br | 90.7 | 3.2 |
| 205 | $N(C_2H_5)_2$ | Br | 82 | 4.0 |
| 206 | $N(CH_3)C_2H_5$ | Br | 85 | 3.4 |
| 207 | ピロリジノ | Br | 96 | 3.5 |
| 208 | モルホリノ | Cl | 108 | 2.9 |
| 209 | $N(CH_3)C_2H_5$ | Cl | 68 | 3.3 |
| 210 | $N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$ | Cl | 90.7 | 3.1 |
| 211 | $N(C_2H_5)_2$ | Cl | 54 | 3.8 |
| 212 | $N(CH_3)C_2H_5$ | 2-プロベニル | 98 | 3.6 |
| 213 | $N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$ | 2-プロベニル | 78 | 3.4 |
| 214 | $N(C_2H_5)_2$ | 2-プロベニル | 68 | 4.1 |
| 215 | $N(CH_3)C_2H_5$ | p-トリル | 130 | 5.0 |
| 216 | $N(CH_3)CH_2CH_2OH$ | p-トリル | 130 | 4.2 |
| 217 | $N(CH_3)_2$ | p-トリル | 109 | 4.5 |
| 218 | $N(CH_3)C_2H_5$ | CH ₃ S | 110 | 3.2 |
| 219 | $N(C_2H_5)_2$ | CH ₃ S | 73 | 3.7 |
| 220 | モルホリノ | CH ₃ S | 132 | 2.8 |
| 221 | $N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$ | CH ₃ S | 63 | 3.0 |
| 222 | モルホリノ | Br | 123 | 3.0 |

表 IV'

| No. | Z_1 | R_{16} | n.p. | log P |
|-----|-------|----------|------|-------|
| 223 | モルホリノ | Br | 55 | 3.0 |

表 V

| No. | Z_1 | R_{21} | n.p. | log P |
|-----|------------------------|------------|------|-------|
| 224 | モルホリノ | Br | 145℃ | 2.9 |
| 225 | $N(CH_3)C_2H_5$ | Br | 90.7 | 3.4 |
| 226 | $N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$ | Br | 90.7 | 3.2 |
| 227 | $N(C_2H_5)_2$ | Br | 90.7 | 3.9 |
| 228 | $N(CH_3)C_2H_5$ | 4-フルオロフェニル | 98℃ | 4.5 |
| 229 | モルホリノ | 4-フルオロフェニル | 170℃ | 4.0 |
| 230 | $N(CH_3)C_2H_5$ | p-トリル | 148℃ | 5.0 |
| 231 | モルホリノ | p-トリル | 137℃ | 4.5 |

実施例 232: 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)安息香酸(化合物 232)

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)安息香酸エチル(2.8g; 0.074モル)、無水エタノール(50ml)及び10N水酸化ナトリウム(2ml)を100mlフラスコ内に導入する。この混合物を2時間回流温度に加熱し、次いで1N塩酸(150ml)中に注ぐ。析出物をフリットガラスで濾過し、水で洗浄し、その後風乾する。その結果、2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)安息香酸が融点210℃の白色固体の形態で得られる(2.1g; 収率81%)。

実施例 233: 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)安息香酸エチル(化合物 233)

アルゴンで脱気した1,2-ジメトキシエタン(30ml)を250mlの三首フラスコ中に導入し、次いで4-プロモ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)安息香酸エチル(3.65g; 0.010モル; 化合物 209)と、テトラ

特開平2-124859 (34)

キス(トリフェニル)ホスフィンパラジウム

(0.1g)と、4-フルオロフェニルボロン酸(1.7g; 0.012モル)と、2M炭酸ナトリウム(20ml)とを加える。8時間還流した後、この反応混合物を蒸留水(100ml)中に注ぐ。この混合物をジクロロメタン(2×100ml)で抽出処理し、水(100ml)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、シリカ層に通し、次いで蒸発処理する。その結果、融点127℃の2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)安息香酸エチルが得られる(3.4g; 収率89.5%; 化合物233)。

式中、 R_{21} 及び R_{22} がメトキシ基であり、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 及び R_{26} が水素原子であり、 R_{27} 及び Z_1 が下記の表(VI)に記載の意味を表す式(III)の化合物を同様の方法で製造した。

表 VI

| 化合物番号 | Z_1 | R_{27} | m.p. | log P |
|-------|-----------|-----------------|-------|-------|
| 233 | OC_2H_5 | 4-F-フェニル | 127 | k |
| 234 | モルホリノ | 3,4-ジメトキシフェニル | 189 | 3.4 |
| 235 | モルホリノ | $(CH_3)_2C=CH-$ | 97 | 3.8 |
| 236 | モルホリノ | $H_2C=C(CH_3)-$ | 128 | 3.2 |
| 237 | モルホリノ | 4-クロロフェニル | 144 | 4.7 |
| 238 | モルホリノ | 3-チエニル | 151.5 | 3.8 |
| 239 | モルホリノ | 4-ピペロニル | 138 | 3.4 |
| 240 | OC_2H_5 | 4-メトキシフェニル | 125 | k |
| 241 | OH | p-トリル | 215 | k |
| 242 | OC_2H_5 | p-トリル | 84 | k |
| 243 | OH | 4-メトキシフェニル | 202 | k |

k 合成中間体

R_{27} 及び R_{28} が一緒になって二価のメチレンジオキシ基を構成し、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 及び R_{32} が水素原子であり、且つ R_{33} 及び Z_2 が下記の表(VII)に記載の意味を表す式(III)の化合物も製造した。

表 VII

| No. | Z_2 | R_{27} | m.p. |
|-----|-----------|------------|------|
| 244 | OH | Br | 194 |
| 245 | OC_2H_5 | 4-フルオロフェニル | 72 |
| 246 | OC_2H_5 | p-トリル | 98 |
| 247 | OH | 4-フルオロフェニル | 177 |
| 248 | OH | p-トリル | 180 |
| 249 | OH | フェニル | 177 |

実施例250: 4-プロモ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)安息香酸エチル(化合物番号250)

4-アミノ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)安息香酸エチル(20.0g; 0.086モル; 化合物252)及び酢酸(200ml)を1000mlの三竹フラスコ内に導入する。溶解後に、47%臭化水素酸(80ml)を加え、この混

合物を0℃に冷却し、次いで蒸留水(150ml)を加える。水(30ml)に溶解した亜硝酸ナトリウム(4.6g; 0.086モル)を注入する。0~5℃で1時間攪拌した後、前記混合物を臭化第一銅(9.5g; 0.086モル)の47%臭化水素酸(100ml)溶液中に加える。この反応混合物を65℃で1時間加熱し、次いで水中に注ぐ。生成した析出物を濾過し、水で濯ぎ、風乾する。融点53℃の4-プロモ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)安息香酸エチルが得られる(18.4g; 収率76.3%; 化合物250)。

R_{27} 及び R_{28} がメトキシ基を表し、 R_{29} 、 R_{30} 、 R_{31} 及び R_{32} が水素原子であり、 Z_2 が下記の意味を表し、且つ R_{33} が臭素原子である式(III)の化合物を同様に生成した。

表

| 化合物番号 | Z_2 | R_{27} | m.p. |
|-------|-----------|----------|-------|
| 250 | OC_2H_5 | Br | 53 |
| 251 | OH | Br | 181.5 |

特開平 2-124859 (35)

実施例 252: 4-アミノ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)安息香酸エチル(化合物番号 252)

1,2-ジメトキシ-1,2-エタン(200ml)と、4-アミノ-2-ブロモ安息香酸エチル(化合物 218; 17g; 0.07 モル)、テトラキス(トリフェニル)ホスフィン(0.3g)及び 2N 炭酸ナトリウム(100ml)とを 500ml フラスコ内に順次導入する。還流下で 8 時間沸騰させた後、該反応混合物を水(600ml)中に注ぐ。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、空气中で乾燥する。これを更にペンタン(50ml)で洗浄すると、 $m.p. 127^{\circ}C$ の 4-アミノ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)安息香酸エチル(化合物番号 252)が得られる(20.0g; 収率 95%)。

$R_{1,2}$ 及び $R_{3,4}$ がメトキシ基であり、 $R_{1,3}$ 、 $R_{2,4}$ 及び $R_{2,3}$ が水素原子であり、 Z_1 、 $R_{1,2}$ 及び $R_{3,4}$ が下記の意味を表す式(III)の化合物を同様の方法で製造した。

の化合物の製造に係わる。

実施例 301: N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-フェニルニコチノイル]モルホリン(化合物番号 301)(方法 b) :

塩化 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-フェニルニコチノイル(1.9g; 0.005 モル; 化合物番号 2)のテトラヒドロフラン(60ml)溶液中に、モルホリン(1.8g; 0.002 モル)を 25~30°C で滴下する。この滴下の開始直後に塩酸塩が沈澱する。モルホリンの添加終了後、この混合物を 10 分間反応させ、媒質を酢酸エチル(200ml)で希釈する。この媒質を水(2 x 100ml)で洗浄する。この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、その後減圧下で濃縮する。得られた油状物をエーテルで結晶化する。これを濾過して乾燥すると、薄茶色の粉末が得られる(1.9g; 収率 95%)。 $m.p.$ は $185.5^{\circ}C$ である。

実施例 304~308: 塩化 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-フェニルニコチノイル(化合物番号 302)

表

| 化合物番号 | Z_1 | $R_{1,2}$ | $R_{3,4}$ | $m.p.$ |
|-------|-----------|-----------|-----------|--------|
| 252 | OC_2H_5 | NH_2 | H | 127 |
| 253 | OH | H | NO_2 | 182 |

実施例 254: 4-アミノ-2-ブロモ安息香酸エチル(化合物番号 254)

2-ブロモ-4-ニトロ安息香酸エチル(46g; 0.17 モル)と、エタノール(250ml)と、鉄粉(28g; 0.5 モル)と、濃塩酸(20ml)とを 1ℓ フラスコ内に順次導入する。この混合物を 4 時間還流温度に加熱する。この反応混合物を冷却した後、重炭酸ナトリウム飽和溶液(500ml)で処理し、酢酸エチル(5 x 300ml)で抽出する。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、濾過し、蒸発処理すると、 $m.p. 93^{\circ}C$ の 4-アミノ-2-ブロモ安息香酸エチル(化合物番号 254)が分離する(35.2g; 収率 86%)。

以下の実施例 301~399 及び 3100~3119 は式(IV)

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-フェニルニコチン酸(化合物番号 303; 1.8g; 0.0054 モル)と塩化チオニル(20ml)との混合物を還流温度に 1 時間加熱する。この媒質を減圧下で濃縮する。黄色シロップが得られる(1.9g; 収率 100%)。

同様の操作によって、 Z_1 が塩素原子であり且つ $R_{1,3}$ が下記の意味を表す式(IV')の塩化ニコチノイルを製造した。

表

| 化合物 No. | $R_{1,3}$ | $m.p.$ |
|---------|-----------|--------|
| 304 | H | シロップ |
| 305 | Cl | 114 |
| 306 | F | 114 |
| 307 | Br | 106 |
| 308 | NC | 160 |

実施例 303 及び 310~313: 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-フェニルニコチン酸(化合物番号 303)

特開平2-124859 (36)

2-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-フェニルニコチン酸エチル(化合物番号309;3.6g;0.01モル)の95%アルコール(100ml)溶液中に30%水酸化ナトリウム(2ml)を加える。この反応媒質を2時間80~70℃に加熱する。この媒質を減圧下で濃縮し、残液を水(100ml)に溶解する。この媒質を濃塩酸(2ml)で酸性化すると、ゴム状物質が析出する。この混合物を酢酸エチル(100ml)で抽出する。この溶液を水(2x100ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮する。得られた泡状物質をエーテル(50ml)中で摩擦することにより結晶化する。これを過剰乾燥させると、薄茶色の粉末が得られる(2.5g;収率75%)。m.p.は178℃である。同様の操作によって、Z₂がヒドロキシル基であり、R_{2,3}が下記の意味を表す式(IV'')の化合物を製造する。

硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮する。2-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-フェニルニコチン酸エチルに相当する淡褐色の油状物が得られる(4.5g;収率62%)。

同様の操作によって、Z₂がエトキシを表し且つR_{2,3}が下記の意味を有する式(IV'')の化合物を製造した。

表

| 化合物No. | R _{2,3} | 物理的特性 |
|--------|------------------|--------------------|
| 315 | フェニル | シロップ |
| 316 | 4-クロロフェニル | シロップ |
| 317 | 4-フルオロフェニル | シロップ: 屈折率=1.611 |

実施例318~320:

対応する適当に置換した中間体を使用して、前記実施例と同様の方法aに従い、Z₂=エトキシの式(IV'')で示される下記の化合物を製造した。

表

| 化合物No. | R _{2,3} | m.p. |
|--------|------------------|------|
| 303 | H | 178 |
| 310 | Cl | 145 |
| 311 | F | 170 |
| 312 | Br | 162 |
| 313 | CN | 163 |

実施例309及び315~317: 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-フェニルニコチン酸エチル(化合物番号309)(方法a'):

2-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-5-オキソ-5-フェニル吉草酸エチル(化合物番号314;7.7g;0.02モル)と酢酸アンモニウム(3.1g;0.04モル)と酢酸(30ml)との混合物を4時間還流温度に加熱する。この反応媒質を水(300ml)中に注ぐと、油状物が分離する。この油を酢酸エチル(200ml)で抽出する。この有機溶液を水(3x100ml)で洗浄し、無水

表

| 化合物No. | R _{2,3} | 物理的特性 |
|--------|------------------|-----------|
| 318 | 4-ブロモフェニル | シロップ |
| 319 | 4-シアノフェニル | m.p.=118℃ |
| 320 | 3-チエニル | シロップ |

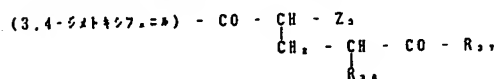
実施例321~344: 2-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-5-オキソ-5-フェニル吉草酸エチル(化合物番号314):

(3,4-ジメトキシベンゾイル)酢酸エチルのナトリウム塩(13.7g;0.05モル)のアルコール溶液に3-クロロプロピオフェノン(8.4g;0.05モル)を加える。この反応は発熱反応であり、媒質の温度が24℃~35℃まで漸次上昇する。攪拌しながら3/4時間反応させる(室温に戻る)。この反応媒質を水(400ml)中に注ぐと、生成物がゴム状形態で析出する。このゴム状生成物をクロロホルム(300ml)で抽出する。

特開平2-124859 (37)

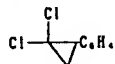
このクロロホルム溶液を水(5×200ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下で濃縮すると、褐色のシロップ(19.5g)が得られる。この生成物をエーテル(100ml)に溶解して結晶化させる。沈澱物を濾過し、フィルターケーキを乾燥させると、m.p.70℃の薄茶色の粉末が得られる(15g; 収率77%)。これは、2-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-5-オキシ-5-フェニル吉草酸エチルに相当する。

同様の操作によって、下記の式



で示される下記の表に記載の化合物を製造した。

表

| 化合物No. | R ₁ | R ₂ | Z | m.p. |
|--------|---|-----------------|----------------------------------|------|
| 321 | C ₆ H ₅ | H | OC ₂ H ₅ | 70 |
| 322 | 4-Cl C ₆ H ₄ | H | OC ₂ H ₅ | 109 |
| 323 | 4-F C ₆ H ₄ | H | OC ₂ H ₅ | 100 |
| 324 | 4-Br C ₆ H ₄ | H | OC ₂ H ₅ | 98 |
| 325 | t-C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄ | H | モルホリノ | 134 |
| 326 | 4-Cl C ₆ H ₄ | CH ₃ | モルホリノ | 98 |
| 327 | 4-F C ₆ H ₄ | CH ₃ | モルホリノ | 88 |
| 328 | t-C ₄ H ₉ - | H | モルホリノ | 145 |
| 329 | (CH ₃) ₂ =CH- | H | モルホリノ | 114 |
| 330 | 4-Br C ₆ H ₄ | H | C ₂ H ₅ O- | 98 |
| 331 | 4-Cl C ₆ H ₄ | H | モルホリノ | 145 |
| 332 | 4-C ₆ H ₅ C ₆ H ₄ | H | モルホリノ | 178 |
| 333 | 4-CH ₃ C ₆ H ₄ | H | モルホリノ | 148 |
| 334 | 4-Br C ₆ H ₄ | H | モルホリノ | 184 |
| 335 |  | H | モルホリノ | 90 |

| | | | | |
|-----|---|---|-------|-----|
| 336 | 2-Cl C ₆ H ₄ | H | モルホリノ | 104 |
| 337 | 4-イソ-C ₃ H ₇ -C ₆ H ₄ | H | モルホリノ | 100 |
| 338 | 4-CH ₃ O C ₆ H ₄ | H | モルホリノ | 130 |
| 339 | 2-チエニル | H | モルホリノ | 148 |
| 340 | 3-チエニル | H | モルホリノ | 148 |
| 341 | 1-ナフチル | H | モルホリノ | 180 |
| 342 | 2-ナフチル | H | モルホリノ | 150 |
| 343 | 3-フリル | H | モルホリノ | 150 |
| 344 | 2-CH ₃ -C ₆ H ₄ | H | モルホリノ | 132 |

実施例345: N-[5-(4-クロロフェニル)-2-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-5-ニコチノイル]モルホリン(化合物番号345)の製造(方法a):

N-[5-(4-クロロフェニル)-2-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-5-オキシバレリル]モルホリン(化合物番号346)(48g; 0.1モル)と酢酸アンモニウム(15.4g; 0.2モル)とを酢酸(150ml)中に溶解する。この媒質中に空気の気泡を過しながら、該混合物

を還流温度に4時間加熱する。この媒質を室温まで冷却し、水(0.5ℓ)中に注ぐと、ゴム状物質が析出する。これを塩化メチレン(200ml)で抽出する。この塩化メチレン溶液を水で洗浄し、次いで活性炭で処理する。この溶液を濃縮し、得られた褐色シロップをエーテル(200ml)中で摩擦することにより結晶化する。この結晶化生成物を濾過し、フィルターケーキをエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥する。m.p.152℃の薄茶色の粉末が得られる(21.2g; 収率48%)。

実施例345~394:

実施例345(方法a)及び301(方法b)のいずれかに従って、適当に置換した中間体から式(IV'')の誘導体を製造した。置換基、使用した方法及び得られた誘導体の物理的特性を下記の表に示す。

尚、置換モルホリノ基上の置換位置は酸素原子から数え、また遊離原子価は窒素原子によって保持されている。kはその化合物が合成中間体であ

特開平2-124859 (38)

ることを示す。

表

| 化合物No. | Xn | R ₂₂ | NR ₁ , R ₂₁ | 方法 | m.p. | Log P |
|--------|-----------------------------------|-----------------|--|----|--------------|-------|
| 301 | - | II | モルホリノ | a | 185.5 | 3.3 |
| 345 | 4-Cl | II | モルホリノ | b | 148 | 4.0 |
| 347 | 4-CH | II | NCH ₃ (C ₂ H ₅) | b | 156 | 4.4 |
| 348 | 4-Cl | II | (CH ₃ OCH ₂ CH ₂) ₂ N | b | シロップ | 4.6 |
| 349 | 4-F | II | モルホリノ | b | 180 | 3.5 |
| 350 | 4-F | II | NCH ₃ (C ₂ H ₅) | b | 117 | 4.4 |
| 351 | 4-F | II | (CH ₃ OCH ₂ CH ₂) ₂ N | b | 屈折率 1.587 | 4.0 |
| 352 | 4-F | II | CH ₃ OCH ₂ CH ₂ NH | b | 138 | k |
| 353 | 4-F | II | CH ₃ OCH ₂ CH ₂ N CH ₃ | b | シロップ | 3.7 |
| 354 | - | II | CH ₃ OCH ₂ CH ₂ N CH ₃ | b | シロップ | 3.5 |
| 355 | 4-CH-Cl Cl | II | モルホリノ | a | 159 | 4.7 |
| 356 | 4-i-C ₃ H ₇ | II | モルホリノ | a | 179 | 4.9 |

| | | | | | | |
|-----|------|----|---------------------|---|-----|-----|
| 372 | II | II | テトラヒドロ- フルフリルアミノ | b | 143 | k |
| 373 | 4-Cl | II | ピロリジノ | b | 150 | 4.6 |
| 374 | 4-Cl | II | 2,6-ジメチル- モルホリノ | b | 100 | 5.0 |
| 375 | 4-Cl | II | テトラヒドロ- フルフリルアミノ | b | 128 | k |
| 376 | 4-Cl | II | ピロリジノ | b | 144 | 5.1 |
| 377 | 4-Cl | II | 4-ヒドロキシ- ピペリジノ | b | 150 | 3.0 |

| 化合物No. | Xn | R ₂₂ | NR ₁ , R ₂₁ | 方法 | m.p. | Log P |
|--------|-------------------|-----------------|---|----|------|-------|
| 378 | 4-Cl | II | フルフリル-N CH ₃ | b | シロップ | 4.9 |
| 379 | 4-Cl | II | フルフリル-N CH ₃ | b | シロップ | 4.2 |
| 381 | 4-Cl | II | CH ₃ O(CO ₂) ₂ -N | b | 100 | 4.6 |
| 384 | 4-CH ₃ | II | テトラヒドロ- フルフリルメチル アミノ | b | 178 | 4.0 |
| 385 | 4-Br | II | モルホリノ | a | 152 | 4.2 |

| | | | | | | |
|-----|------|----|---|---|------|-----|
| 357 | 4-Cl | II | 2-メトキシ- ピロリジノ | b | 80 | 4.5 |
| 358 | 4-Cl | II | NCH ₃ (n-C ₄ H ₉) | b | シロップ | 5.0 |
| 359 | - | II | CH ₃ N-CH ₃ -CH=CH ₂ | b | ガラス | 3.7 |
| 360 | - | II | NCH ₃ (i-C ₄ H ₉) | b | ガラス | 4.0 |
| 361 | - | II | NCH ₃ (n-C ₄ H ₉) | b | ガラス | 4.7 |
| 362 | 4-Cl | II | NCH ₃ (n-C ₄ H ₉) | b | シロップ | 5.5 |
| 363 | 4-Cl | II | NCH ₃ (CH ₃ -CH) | b | シロップ | 3.8 |
| 364 | 4-Cl | II | (C ₂ H ₅) ₂ N- | b | シロップ | 5.0 |
| 365 | - | II | NCH ₃ (n-C ₄ H ₉) | b | シロップ | 4.2 |

| 化合物No. | Xn | R ₂₂ | NR ₁ , R ₂₁ | 方法 | m.p. | Log P |
|--------|------|-----------------|--|----|------|-------|
| 367 | 4-Cl | CH ₃ | モルホリノ | a | 188 | 4.70 |
| 368 | 4-F | CH ₃ | モルホリノ | a | 180 | 4.1 |
| 369 | II | II | NCH ₃ (C ₂ H ₅) | b | 102 | 3.7 |
| 370 | II | II | (CH ₃) ₂ N | b | 70 | 3.2 |
| 371 | II | II | CH ₃ O(CH ₂) ₂ -NH | b | 101 | k |

| | | | | | | |
|-----|-------------------|----|---|---|------|------|
| 386 | 4-Cl | II | CH ₃ -N CH ₃ -CH=CH ₂ | b | シロップ | 4.44 |
| 387 | - | II | NH-CH ₃ CH ₂ -N CH ₃ | b | シロップ | 3.9 |
| 388 | - | II | (C ₂ H ₅) ₂ N | b | シロップ | 4.3 |
| 389 | 4-CH ₃ | II | モルホリノ | b | 210 | 3.3 |
| 390 | 4-Br | II | NCH ₃ (C ₂ H ₅) | a | シロップ | 4.6 |
| 391 | 2-CH ₃ | II | モルホリノ | a | 158 | 4.0 |
| 392 | 2-Cl | II | モルホリノ | a | 186 | 4.0 |
| 393 | 4-Br | II | CH ₃ CH ₃ O-CH ₂ CH ₂ -N- | b | シロップ | 4.40 |
| 394 | 4-Cl | II | NCH ₃ (CH ₃ O) | b | ガラス | 4.6 |

| 化合物No. | Xn | R ₂₂ | NR ₁ , R ₂₁ | 方法 | m.p. | Log P |
|--------|------|-----------------|---|----|------|-------|
| 386 | 4-Br | II | CH ₃ C-OCCH ₃ CH ₂ -N O H ₃ C | b | シロップ | 5.0 |
| 389 | 4-Br | II | HO-CH ₂ CH ₂ -N CH ₃ | b | 178 | 3.8 |
| 382 | 4-CN | II | モルホリノ | b | 197 | 2.8 |

特開平2-124859 (39)

| | | | | | | |
|------|------|---|---|---|------|------|
| 383 | 4-Cl | H | $\text{HO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}$ CO_2 | b | 180 | 3.8 |
| 395 | | H | $\text{HOCH}_2\text{CH}_2-\text{N}$ CO_2 | b | 184 | 2.9 |
| 396 | | H | $\text{CH}_3\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{N}$ O | b | シロップ | 4.3 |
| 397 | 4-Cl | H | $\text{CH}_3\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{N}$ O | b | シロップ | 5.0 |
| 398 | | H | CH_3 CH_3 $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$ CH_3 | b | 229 | 3.70 |
| 399 | 4-CN | H | CH_3 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}-$ | b | 139 | 3.2 |
| 3100 | 4-CN | H | CH_2 $\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-$ | b | シロップ | 3 |

以下は生物学的結果が与えられない生成物である。

| 化合物No. | X ₁ | R ₂ | NR ₁ R ₂ | 方法 | m.p. | Log P |
|--------|---------------------|----------------|---|----|------|-------|
| 3101 | 4-CH ₃ O | H | CH_3 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{N}$ | b | シロップ | 3.5 |
| 3102 | 4-CH ₃ O | H | CH_3 $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$ | b | シロップ | 2.9 |
| 3103 | 4-CH ₃ O | H | CH_3 $\text{CH}_3\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{N}$ O | b | シロップ | 4.3 |
| 3104 | 3-Cl | H | モルホリノ | b | 100 | 4.0 |
| 3105 | 3-Cl | H | CH_3 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}$ | b | シロップ | 4.4 |
| 3106 | 3-Cl | H | $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}-$ | b | シロップ | 5.0 |
| 3107 | 4-CF ₃ | H | モルホリノ | a | 144 | 4.20 |
| 3108 | 4-CH ₃ O | H | $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}-$ | b | シロップ | 4.3 |
| 3109 | 4-CH ₃ O | H | CH_3 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}-$ | b | シロップ | 3.7 |

実施例3110～3119:

実施例345(方法a)の操作手順に従って、適当に置換した中間体から、NR₁, R₂がモルホリノ基

であり且つR₂が下記の表に記載の意味を表す式(IV')の誘導体を製造した。下記の表には、得られた生成物の物理的特性も示した。

| 化合物No. | R ₂ | 方法 | m.p. | Log P |
|--------|--------------------------------------|----|------|-------|
| 3110 | 1-ブチル | a | 163 | 3.2 |
| 3111 | $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-$ | a | 163 | 2.9 |
| 3112 | 3-チエニル | a | 194 | 3.0 |
| 3113 | 2-チエニル | a | 190 | 3.20 |
| 3114 | 1-ナフチル | a | 148 | 4.5 |
| 3115 | 2-ナフチル | a | 112 | 4.5 |
| 3116 | 2-フリル | a | 174 | 2.70 |

| 化合物No. | R ₂ | Z ₁ | 方法 | m.p. | Log P |
|------------|----------------|---|----|------|-------|
| [化合物(XIV)] | | | | | |
| 3117 | 3-チエニル | $\text{CH}_3\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ CH_3 | b | シロップ | 3.20 |
| 3118 | 3-チエニル | CH_3 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{N}$ | b | シロップ | 3.40 |
| 3119 | 3-チエニル | $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}$ | b | シロップ | 3.9 |

以下の実施例401～458は式(V)の化合物の誘導

体に係る。

実施例401: 3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-オキソ-2-(ジメチルアミノエチレン)プロピオン酸エチル(化合物番号401):

3,4-ジメトキシベンゾイル酢酸エチル(20g)と、トルエン(80ml)と、ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール(20g)とを反応器内に導入する。この混合物を2時間還流温度に加熱し、その後室温で一晩放置する。溶液及び過剰試薬を蒸発させる。生成物をシリカに通して精製する(溶離液: 酢酸エチル)。黄色シロップが収率94%で得られる。

実施例402: 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-ジメチルアミノ-2-モルホリノカルボニルプロベノン(化合物番号402):

3,4-ジメトキシベンゾイルアセトモルホリド(20g)とジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール(28g)とジメチルホルムアミド(20ml)とを反応器内に導入する。この混合物を7時間60℃に加熱

特開平2-124859 (40)

し、室温で一晩放置する。この混合物を水中に注ぎ、得られた沈澱物を尹別する。

m.p.156.8℃の黄色固体が収率84%で得られる。

実施例403:

実施例401及び402と同様に操作して、但し適当に置換した中間体を用いて、Ar₁が前記意味を表し、R₁及びR₂がメトキシ基であり、R₃及びR₄が水素原子である式(XV')の誘導体を製造した。

X₁及びZ₁は下記の意味を有する。

| 化合物No. | X ₁ | Z ₁ | 特性 |
|--------|----------------------------------|---|------|
| 403 | H(CH ₃) ₂ | N(CH ₃)(C ₂ H ₅) | シロップ |
| 404 | H(CH ₃) ₂ | N(C ₂ H ₅) ₂ | シロップ |

実施例405: 5-カルベトキシ-2-(4-クロロフェニル)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリミジン(化合物No.405):

無水エタノール(20ml)及びナトリウム(0.8g)を反応器内に導入する。溶解後、4-クロロベンズア

ジン(化合物番号407):

実施例408で得た酸(1.5g)を塩化チオニル(35ml)と共に1.5時間75℃に加熱する。この混合物を濃縮し、ジクロロメタンを加え、該混合物を再度蒸発処理して過剰の試薬を完全に除去する。その結果、橙色の固体が得られる。

この酸塩化物をエチルエーテル(100ml)中に溶解し、0℃に冷却する。モルホリン(0.9g)とピリジン(0.4g)とのエーテル(40ml)溶液を滴下する。添加が終了したら、該混合物を室温で1.5時間攪拌する。これを水中に注入し、エーテルで抽出処理し、硫酸マグネシウムで乾燥し、更に濃縮する。エーテル中で再結晶化すると、m.p.168℃の固体が得られる(1g; 収率48%)。

実施例408: 2-(3,4-ジクロロフェニル)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-モルホリノカルボニルピリミジン(化合物番号408):

無水エタノール(10ml)及びナトリウム(0.1g)を

ミジンヨウ化水素酸塩(4-chlorobenzenesulfonhydroiodide)(3.7g)を加える。この混合物を1時間回流温度に加熱し、実施例401で合成したエナミン(enaminone)(4.06g)を加える。この混合物を2.5時間回流温度に加熱し、溶媒を蒸発させ、得られた沈澱物を水で洗浄し、乾燥すると、m.p.115.4℃の白色固体が得られる(4.2g)。

実施例406: 5-カルボキシ-2-(4-クロロフェニル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)ピリミジン(化合物番号406):

実施例404で得た生成物(3.3g)をエタノール(100ml)中に溶解し、10N水酸化ナトリウム(2ml)で処理する。この混合物を1時間80℃に加熱し、蒸発処理する。残渣を水にとり、HClで酸性化する。得られた黄色沈澱物を尹別し、水で洗浄する。

収率は95%、m.p.は258.1℃である。

実施例407: 2-(4-クロロフェニル)-4-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-モルホリノカルボニルピリミ

ジン(化合物番号407): 反応器内に導入する。この混合物を溶解するまで攪拌し、3,4-ジクロロベンゾアミジンベンゼンホルボネート(1.35g)を加える。この混合物を30分間60℃に加熱し、実施例402で製造したエナミンと無水エタノール(15ml)とを加える。この混合物を5時間回流温度に加熱し、沈澱物を尹別し、低温エタノール及びヘプタンで洗浄した後乾燥する。m.p.181℃の固体が得られる(収率83%)。

夫々実施例405~408と同様に操作して、但し適当に置換した中間体を出発物質として、R₁及びR₂がメトキシ基であり、R₃及びR₄が水素原子であり、Z₁及びR₁が下記の意味を表す式(V)の誘導体を製造した。

特開平2-124859 (41)

| 化合物 No. | 製造 方法 | R ₁ | Z ₁ | 特性 | LogP |
|------------|----------|-------------------|---|------------|------|
| 409 | 405 | 3-ニトロフェニル | OC ₂ H ₅ | m.p. 141℃ | 1 |
| 410 | 408 | - | OH | m.p. 228℃ | 1 |
| 412 | 405 | フェニル | OC ₂ H ₅ | m.p. 98℃ | 1 |
| 413 | 408 | - | OH | m.p. 215℃ | 1 |
| 414 | 407 | - | モルホリノ | m.p. 172℃ | 2.3 |
| 415 | 407 | - | N(CH ₃)- (C ₂ H ₅) | m.p. 100℃ | 2.7 |
| 416 | 407 | - | N(CH ₃)- (CH ₃ OC ₂ H ₅) | 橙色の油 状物 | 2.5 |
| 405 | 405 | 4-クロロフェニル | OC ₂ H ₅ | m.p. 115℃ | 1 |
| 407 | 407 | - | モルホリノ | m.p. 168℃ | 3.0 |
| 417 | 405 | 3,4-ジクロロ- フェニル | OC ₂ H ₅ | m.p. 74℃ | 1 |
| 418 | 408 | - | OH | m.p. 267℃ | 1 |
| 408 | 408 | - | モルホリノ | m.p. 181℃ | 3.7 |
| 420 | 407 | - | N(CH ₃) ₂ | m.p. 122℃ | 3.6 |
| 421 | 407 | - | N(CH ₃)- (C ₂ H ₅) | m.p. 146℃ | 4.1 |

(13.6g)を加える。

1.5時間還流下におくと沈澱物が形成される。
これを尹別し、得られた固体を水で洗浄し乾燥する。収率は58%、m.p.は151℃である。

実施例432: 4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル
スルホニル-5-モルホリノカルボニルピリミジン(化合物
番号432):

実施例423で得たピリミジン(9.5g)をジクロロ
メタン(10ml)中に溶解し、0℃でメタ-クロロペル
オキシ安息香酸(11g)を少しずつ加える。この混
合物を室温で2.5時間攪拌する。過剰の過酸を重
亜硫酸ナトリウムで分解し、この溶液を重炭酸塩
で洗浄する。これを洗浄し、硫酸マグネシウムで
乾燥する。溶媒を蒸発させると、m.p.77℃の白色
固体が得られる(9.9g)。

実施例433: 4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-(4-
メチルフェノキシ)-5-モルホリノカルボニルピリ
ミジン(化合物番号433):

| | | | | | |
|-----|--------------|-------------------------|--|-----------|-----|
| 422 | 405XH 423 | メチルチオ | OC ₂ H ₅ | m.p. 81℃ | 1 |
| 423 | 407 | - | モルホリノ | m.p. 151℃ | 1 |
| 424 | 405 | 3-CF ₃ -フェニル | OC ₂ H ₅ | 油状物 | 1 |
| 425 | 408 | - | モルホリノ | m.p. 149℃ | 3.2 |
| 426 | 408 | 3-CF ₃ -フェニル | OH | m.p. 162℃ | 1 |
| 427 | 408 | 4-プロモフェニル | モルホリノ | m.p. 169℃ | 3.2 |
| 428 | 407 | 3-CF ₃ -フェニル | N(CH ₃)- (C ₂ H ₅) | シロップ | 3.6 |
| 429 | 407 | - | N(C ₂ H ₅) ₂ | m.p. 98℃ | 4.1 |
| 430 | 408 | 4-プロモフェニル | N(C ₂ H ₅) ₂ | シロップ | 4.1 |
| 431 | 408 | 4-クロロベンジル | モルホリノ | m.p. 118℃ | 3.2 |

- **実施例423:** 4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチ
ルチオ-5-モルホリノカルボニルピリミジン(化
合物番号423):

反応器内で水(80ml)にKOH(6.6g)を溶解し、S-
メチルイソチオウレアスルフェート(16.3g)を加
え、その直後に実施例402で合成したエナミノン

アセトニトリル(10ml)と炭酸カリウム(0.5g)と
パラ-クレゾール(2.7g)と実施例432で得たピリミ
ジン(1g)とを、触媒としての3滴のTDA-1[トリス
(3,6-ジオキサヘプタール)アミン]と共に反応器内
に導入する。この混合物を1時間85℃に加熱し、
溶媒を蒸発させる。この混合物を水にとり、エー
テルで抽出し、H₂SO₄で乾燥し、蒸発処理する。
m.p.152℃の白色固体が収率75%で得られる。

適当に置換した中間体を出発物質とし、夫々実
施例423、432及び433と同様の操作を行って、R₁、
及びR₂がメトキシ基であり、R₃及びR₄が水素
原子であり、Z₁及びR₅が下記の表に記載の意味
を表す式(V)の誘導体を製造した。

特開平2-124859 (42)

| 化合物 No. | 実験No. の方法 | R ₁ | 2. | m.p. | LogP |
|------------|---------------------|--------------------------|-------|------|------|
| 434 | 423 | ベンジルチオ | モルホリノ | 53 | 2.9 |
| 435 | 423 | 4-クロロベンジルチオ | モルホリノ | 134 | 3.6 |
| 436 | 423 | 4-クロロフェニルチオ | モルホリノ | 147 | 3.7 |
| 437 | 422・ 432・ 433 | 4-クロロフェノキシ | モルホリノ | 174 | 3.7 |
| 438 | - | 4-プロモフェノキシ | モルホリノ | 170 | 3.9 |
| 439 | - | 4-フルオロフェノキシ | モルホリノ | 189 | 3.1 |
| 440 | - | 2-メチルフェノキシ | モルホリノ | 136 | 3.6 |
| 441 | - | 4-Cl-3-メチル フェノキシ | モルホリノ | 176 | 4.3 |
| 443 | - | 4-CH ₃ -フェノキシ | モルホリノ | 152 | 3.6 |
| 442 | - | 4-CF ₃ -フェノキシ | モルホリノ | 54 | 3.9 |
| 444 | - | 2-クロロフェニルチオ | モルホリノ | 179 | 3.1 |
| 445 | - | 3-クロロフェニルチオ | モルホリノ | 58 | 3.6 |
| 446 | - | 2-プロモフェニルチオ | モルホリノ | 169 | 3.8 |
| 447 | - | 4-プロモフェニルチオ | モルホリノ | 158 | 3.8 |
| 448 | - | 3-フルオロフェニルチオ | モルホリノ | 67 | 3.1 |

ル(13g; 0.1モル)とをエタノール(300ml)中に溶解する。活性バリタ(1g)を加え、この混合物を20℃で20時間攪拌する。オキソ百草酸エステル沈澱物を分別し、エタノールで洗浄し乾燥する。

融点135℃の化合物番号501が得られる(27g; 収率68%)。

実施例502: 4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-6-フェニルニコチン酸エチル(化合物番号502)の製造:

化合物番号501(20g; 0.05モル)と酢酸アンモニウム(7.7g; 0.1モル)と酢酸(80ml)との混合物を還流温度で5時間加熱する。この反応混合物を蒸発処理し、塩化メチレン(200ml)に再溶解し、重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで水で洗浄する。生成物を濃縮し、乾燥し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製する。

m.p.82℃の薄茶色の固体(8.5g)が得られる(収率45%; 化合物番号502)。

| | | | | | |
|-----|---------------------|----------------------|-------|-------|-----|
| 449 | - | 4-フルオロフェニルチオ | モルホリノ | 116 | 3.1 |
| 450 | - | 3,4-ジクロロ フェニルチオ | モルホリノ | 135 | 4.4 |
| 451 | - | 2,6-ジクロロ フェニルチオ | モルホリノ | 187 | 3.2 |
| 453 | 422・ 432・ 433 | アニリノ | モルホリノ | 210 | 3.2 |
| 454 | - | 4-クロロアニリノ | モルホリノ | 184 | 3.9 |
| 455 | - | 3,4-ジクロロアニリノ | モルホリノ | 152 | 4.6 |
| 456 | - | 2-クロロ-4-プロモ アニリノ | モルホリノ | 122 | 4.8 |
| 457 | - | 3-クロロ-4-フルオロ アニリノ | モルホリノ | 178 | 4.1 |
| 458 | - | ヒペリジノ | モルホリノ | 150.6 | 2.6 |

実施例501: 2-アセチル-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-フェニル-5-オキソ百草酸エチル(化合物番号501)の製造:

3,4-ジメトキシカルコン(m.p.-(CH₃O)₂C₆H₃-CH=CH-CO-CO-C₆H₅)(26.8g; 0.1モル)とアセト酢酸エチ

実施例503: 4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-6-フェニルニコチン酸(化合物番号503)の製造:

10N水酸化ナトリウム水溶液(10ml)と化合物番号502(8.4g; 0.022モル)のエタノール(100ml)溶液との混合物を還流温度30時間加熱する。この反応混合物を濃縮し、水に溶解し、酸性化し、酢酸エチルで抽出し、乾燥し、更に濃縮する。m.p.208℃の化合物番号503が得られる(4.7g; 収率61%)。

実施例504: 塩化4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-メチル-6-フェニルニコチノイル(化合物番号504)の製造:

化合物番号503(3.5g; 0.01モル)と塩化チオニル(20ml)との混合物を還流温度で1時間加熱する。この反応混合物を濃縮すると、橙がかった赤色の化合物番号504が結晶として得られる。収率は100%、m.p.は140℃である。

実施例505: N-[4-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-

特開平 2-124859 (43)

メチル-6-フェニルニコチノイル]モルホリン(化合物番号505)の製造:

これは、 $R_1 = \text{メチル}$ 、 $Z_1 = \text{モルホリノ}$ 、 $R_2 = R_3 = \text{メトキシ}$ 、 $R_4 = R_5 = \text{H}$ 、及び $R_6 = \text{C}_6\text{H}_5$ の式 (VI) で示される生成物である。

化合物番号503(1.2g; 0.033モル)のクロロホルム(50ml)溶液にモルホリン(2ml)を加える。この混合物を20℃で3時間反応させ、その後水で洗浄し、濃縮する。これをエーテルで結晶化し、濾過し、乾燥する。m.p. 176℃、log P=3.8の化合物番号505が得られる(0.9g; 白色粉末; 収率65%)。

実施例506及び507:

モルホリンを夫々 $\text{CH}_3\text{-NH-C}_6\text{H}_5$ 及び $\text{CH}_3\text{-NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ に代えて実施例505と同様に操作し、化合物506及び507を製造した。化合物番号506は76℃で融解する(log P=4.2)。化合物番号507はシロップである(log P=4.0)。

実施例601: 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-フェ

ニル-3-フランカルボン酸エチルの製造
ニル-3-フランカルボン酸エチルの製造
2-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-4-フェニル-4-オキシ酪酸エチル(10g; 0.027モル)と、無水酢酸(2.75g; 0.027モル)と、濃硫酸(2滴)と、酢酸(50ml)との混合物を還流下で12時間加熱する。この反応媒質を水(500ml)中に注ぐ。生成物を酢酸エチル(300ml)で抽出し、この有機溶液を重炭酸塩水溶液で洗浄し、更に純水で洗浄する。この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮する。得られたゴム状物質をヘプタン(50ml)中で溶解することによって結晶化する。濾過及び乾燥処理後に、所望の生成物が薄茶色の粉末形態で得られる(6.5g; 収率68%)。m.p. は68℃である(化合物番号801)。

実施例602: 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-フェニル-3-フランカルボン酸:

実施例601からの化合物(5g; 0.0142モル)と、10N水酸化ナトリウ(6ml)とエチルアルコール(100

ml)との混合物を還流下で1時間加熱する。この媒質を減圧下で濃縮し、残液を水(100ml)に溶解し、濃塩酸を添加してこの水溶液をpH=4に酸性化する。白色の固体が沈殿する。この沈殿物を濾過し、フィルターケーキを水で洗浄し、脱水剤として P_2O_5 を存在させて生成物を減圧下で乾燥する。所望の生成物が白色粉末形態で得られる(4.3g; 収率93%)。m.p. は177℃である(化合物番号602)。

実施例603: 塩化2-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-フェニル-3-フロイル:

実施例602からの生成物(2.8g)と塩化チオニル(20ml)との混合物を還流下で45分間加熱する。この媒質を減圧下で濃縮すると、緑色固体が晶出する。生成物は定量的な収率(3g)で得られる。m.p. は114℃である(化合物番号603)。

実施例604: 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-フェニル-N-エチル-N-メチル-3-フランカルボキシアミド
実施例603で製造した塩化物(1.51g; 4.4mmol)をTHF(20ml)中に溶解する。メチルエチルアミン(0.59g; 10mmol)を攪拌しながら加える。塩酸アミンがすぐに沈殿する。攪拌を常温で1/4時間続け、前記塩酸塩を濾過によって除去し、且つ濾液を濃縮する。残留シロップをクロロホルム(100ml)中にとる。このクロロホルム溶液を水で洗浄し、この溶液を濃縮する。生成物をジイソプロピルエーテルとヘプタンとの混合物中で結晶化する。濾過し乾燥させると、MP74℃で薄茶色の粉末形態を示す所望の化合物が得られる(化合物no. 604: 0.8g; 収率37%)。

実施例605: N-[2-(3,4-ジメトキシフェニル)-6-(4-フルオロフェニル)-3-フロイル]モルホリン

N-[2-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-4-(4-フル

特開平2-124859(44)

オロフェニル)-4-オキソブチリル]モルホリン(1g; 2.3mmol)と、エタノール(20ml)と、濃塩酸(1ml)との混合物を還流下で30時間加熱する。この反応媒質を水(200ml)中に注ぎ、生成物をクロロホルム(150ml)で抽出する。このクロロホルム溶液を水で洗浄し、このクロロホルム溶液を濃縮し、生成物をエーテル(20ml)中での粉砕によって結晶化する。濾過し乾燥させると、所望の物質が $m.p. 168^{\circ}C$ の白色粉末の形態で得られる(0.08g; 収率83%; 化合物no.605)。

実施例606: 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-3-(モルホリノカルボニル)ピロール

N-[2-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブチリル]モルホリン(5g; 11.6mmol)と、酢酸アンモニウム(1.8g; 23.2mmol)と、酢酸(30ml)との混合物を還流下で12時間加熱する。

酸マグネシウムで乾燥処理し、次いで濃縮する。得られた褐色の固体をエーテル中で再結晶化させる。

$m.p. 148^{\circ}C$ の所望の物質が得られる(1.3g; 収率26%; 化合物607)。

実施例608: 2-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-(モルホリノカルボニル)ピラゾール

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-(ジメチルアミノ)-2-モルホリノカルボニルプロペン(実施例402; 2.5g)と、塩酸4-クロロフェニルヒドラジン(2.1g)と、トリエチルアミン(1.2g)と、エタノール(100ml)とを反応器内に導入する。この混合物を還流下で8時間30分加熱する。

溶媒を蒸発させ、該混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥処理し、濃縮する。シリカ(溶離液=酢酸エチル:ブタン; 90:10)で濾過すると黄色固体が得られる(2.1g;

この反応媒質を水(30ml)中に注ぎ、生成物を酢酸エチル(200ml)で抽出する。この有機溶液を重炭酸塩水及び純水で順次洗浄し、この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥処理する。この溶液を濃縮し、生成物をトルエン(300ml)中で結晶化させる。所望の物質が $m.p. 190^{\circ}C$ の黄色粉末形態で得られる(1.4g; 収率28%; 化合物no.606)。

実施例607: 5-(4-フルオロフェニル)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-1-メチル-3-(モルホリノカルボニル)ピロールの製造

モノメチルアミン(0.72g; 0.023mol)と、N-[2-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-4-(4-フェニル)-4-オキソブチリル]モルホリン(0.72g; 0.00115mol)とを酢酸(30ml)中に溶解する。

この媒質を10時間還流温度に加熱する。次いで、この反応媒質を水(300ml)中に注ぐ。生成物を酢酸エチル(200ml)で抽出する。この溶液を重炭酸ナトリウム及び水で順次洗浄する。この溶液を硫

$m.p. 125^{\circ}C$; 収率60%; 化合物608)。

実施例609: 4-カルボエトキシ-2-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラゾール

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-オキソ-2-(ジメチルアミノエチレン)プロピオン酸エチル(実施例401; 2.5g)と、塩酸4-クロロフェニルヒドラジン(1.49g)と、トリエチルアミン(0.82g)と、エタノール(100ml)とを反応器内に導入する。この混合物を還流下で8時間加熱する。溶媒を蒸発させ、該反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで処理する。硫酸ナトリウムで乾燥処理し、溶媒を蒸発させると、褐色の固体が得られる(3g; 収率95%)。これは、精製しないで使用する(化合物no.609)。

実施例610: 4-カルボキシ-2-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラゾール

実施例611で得たエステル(3g)を、エタノール(150ml)の入った反応器内に導入し、粉砕した86%炭酸カリ(1.01g)で処理する。この混合物を還

特開平2-124859 (45)

流下で4時間加熱する。溶媒を蒸発させ、該混合物を水中に注ぎ、1N塩酸溶液でpH1に酸性化する。形成された沈澱物を濾過によって除去し、水及びヘプタンで順次洗浄すると、褐色の粉末が得られる(2.6g; 93.5%)。これは精製しないで使用する(化合物no.610)。

実施例611: 4-(N-メチル-N-エチルアミノカルボニル)-2-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラゾール

実施例610で製造した酸(2.6g)を強度75%の塩化チオニル(50ml)と共に8時間加熱する。この混合物をジクロロメタン中にとり、濃縮する。得られた油(1.4g)を塩化メチレン(30ml)中に溶解し、約3℃に冷却する。N-メチル-N-エチルアミン(0.54g)とピリジン(0.3g)との塩化メチレン(30ml)溶液を加え、温度を5℃以下に維持する。この混合物を室温で6時間20分攪拌する。これを水中に注ぎ、塩化メチレンで抽出処理する。この混合物

を炭酸ナトリウムで乾燥処理し、濃縮する。褐色の沈澱物が得られる(1.2g; 収率82.2%)。m.p.は110℃である(化合物no.611)。

実施例612: 4-(N,N-ジエチルアミノカルボニル)-2-(4-クロロフェニル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)ピラゾール

ジエチルアミンを用いて、実施例611と同じ操作を繰り返す。褐色のシロップが収率80%で得られる(化合物no.612)。

実施例613: 1-ベンジル-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-(モルホリノカルボニル)ピラゾール

塩酸ベンジルヒドラジンを用いて実施例608の操作を行う。黄色の油(22.8%)と、通常予期される異性体(45.7%)とが得られる(化合物no.613)。

実施例614: 1-(4-ブロモベンジル)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-(モルホリノカルボニル)ピラゾール

3-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-(モルホリノカ

ルボニル)ピラゾール(0.9g; ヒドラジン水和物を用いて実施例608のように操作することによって得たもの)と、4-ブロモベンジル(0.7g)と、炭酸カリウム(0.4g)と、DMF(ジメチルホルムアミド; 70ml)とを反応器内に導入する。この混合物を5時間30分75℃に加熱する。この混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、乾燥させ且つ濃縮する。シリカで濾過して、沈澱物を分離する(0.8g; 収率43.5%)。m.p.は122℃である(化合物no.614)。

適当に置換した中間体を用いて、夫々実施例601及び614と同じ操作を行うことにより、R₁₀が-C(=O)-、R₁₁及びR₁₂がメトキシ基、R₁₃が水素原子、NR₁₄, R₁₅, K₁₆及びK₁₇が下記の表に記載の意味を表す式(VII)の誘導体を形成した。

| 化合物 no. | 実施例 no. | K ₁₆ | K ₁₇ | NR ₁₄ , R ₁₅ | m.p. | LogP |
|------------|------------|-------------------------------------|------------------|--|------|------|
| 615 | 604 | 0 | -C(4-クロロフェニル)= | N(CH ₃)C ₂ H ₅ | 102 | 4.7 |
| 616 | 605 | 0 | -C(4-クロロフェニル)= | モルホリノ | 139 | 4.3 |
| 617 | 605 | 0 | -C(フェニル)= | モルホリノ | 177 | 3.6 |
| 604 | 604 | 0 | -C(フェニル)= | N(CH ₃)C ₂ H ₅ | 74 | 4.0 |
| 605 | 605 | 0 | -C(4-フルオロフェニル)= | モルホリノ | 188 | 3.7 |
| 606 | 606 | -NH- | -C(4-フルオロフェニル)= | モルホリノ | 190 | 3.1 |
| 607 | 607 | -N(CH ₃)- | -C(4-フルオロフェニル)= | モルホリノ | 148 | 3.9 |
| 618 | 606 | -NH- | -C(4-クロロフェニル)= | モルホリノ | 225 | 3.7 |
| 619 | 607 | -N(CH ₃)- | -C(4-クロロフェニル)= | モルホリノ | 155 | 4.5 |
| 620 | 606 | -N(H)- | -C(フェニル)= | モルホリノ | 160 | 3.0 |
| 621 | 607 | -N(CH ₃)- | -C(フェニル)= | モルホリノ | 173 | 3.8 |
| 622 | 606 | -N(H)- | -C(4-1-ブチルフェニル)= | モルホリノ | 156 | 4.9 |
| 623 | 608 | -N(C ₆ H ₅)- | -N= | モルホリノ | 110 | 2.5 |

特開平2-124859 (46)

| | | | | | | |
|-----|-----|-------------------------------------|--------------------|--|-----|-----|
| 624 | 611 | -N(C ₆ H ₅)- | -N= | N(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅ | 100 | 2.9 |
| 625 | 612 | -N(C ₆ H ₅)- | -N= | N(C ₆ H ₅) ₂ | 111 | 3.4 |
| 608 | 608 | -N(4-クロロ フェニル) | -N= | モルホリノ | 125 | 3.2 |
| 611 | 611 | -N(4-クロロ フェニル) | -N= | N(CH ₃)C ₆ H ₅ | 110 | 3.6 |
| 612 | 612 | -N(4-クロロ フェニル) | -N= | N(C ₆ H ₅) ₂ | 100 | 4.0 |
| 626 | 608 | -N(ベンジル) | -N= | モルホリノ | 100 | 2.5 |
| 627 | 611 | -N(ベンジル) | -N= | N(CH ₃)C ₆ H ₅ | 105 | 2.9 |
| 628 | 612 | -N(ベンジル) | -N= | N(C ₆ H ₅) ₂ | 100 | 3.3 |
| 619 | 613 | -N= | -N(ベンジル)- | モルホリノ | 100 | 2.5 |
| 614 | 614 | -N= | -N(4-プロモ ベンジル)- | モルホリノ | 122 | 3.4 |

生物学的実験実施例:

以下の実施例は、本発明の化合物の優れた殺菌特性を示すためのものである。

実施例B1: トマトベと病 (*Phytophthora infestans*) の処理

下約15℃で1日インキュベートし、次いで相対湿度70~90%、約17℃で5日間インキュベートする。

感染処理から7日後に、被検活性物質で処理した植物の結果と対照植物の結果とを比較する。

前記条件では、1,000ppm(1g/l)の用量で、化合物104、110、111、112、113、117、118、129、133、148、149、150、150、164、166、167、169、201~203、205、206、208、209、211、212、214、222、223、235、236、237、238、301、345、347、349、350、353、356、359、364、369、370、379、381、382、384~386、388、391、393、396、3113、3118、3119、407、414~416、433、434、435、440、445、458、505~507、607、619、621、608及び6081に80%以上の病気発生阻止率が観察された。

実施例B2: ブドウベと病 (*Plasmopara viticola*) の処理

Chardonnay 種のブドウ (*Vitis vinifera*) の切

Marande 種トマト (*Lycopersicon esculentum*)

を鉢で栽培する。成長後1ヶ月(葉数5~6枚の段階、高さ12~15cm)の時点で、被検物質の所望濃度の水溶液を噴霧することによってこれらの植物を処理する。この水溶液には、モノオレイン酸ソルビタンと20グラム分子の酸化エチレンとの縮合物からなる界面活性剤を含ませる。界面活性剤の濃度は活性物質の濃度の半分にする。この溶液又は分散液の用量は各トマト植物毎に約5mlにする。この処理は、被検活性物質の各濃度毎に2つの植物を用いて行う。対照として使用する植物は、活性物質を含まずに同じ界面活性剤を同じ濃度で含む溶液で処理する。

24時間乾燥させた後、トマトベと病を引き起こす *Phytophthora infestans* 胞子の水性懸濁液を約5ml/植物の割合(植物当たり約50,000個の胞子に相当)で噴霧することによって各植物を感染させる。この感染処理後に、トマト植物を飽和昇気下

り部を鉢で栽培する。成長2ヶ月の時点(葉数8~10の段階、高さ20~30cm)でこれらの植物を実施例B1と同様に処理する。

24時間乾燥させた後、ブドウベと病を引き起こす *Plasmopara viticola* 胞子の水性懸濁液を約5ml/植物の割合(植物当たり約100,000個の胞子に相当)で噴霧することによって各植物を感染させる。この感染処理後に、ブドウ植物を飽和昇気下約18℃で2日間インキュベートし、次いで90~100%の相対湿度、約20~22℃で5日間インキュベートする。

感染処理から8日後に、被検活性物質で処理した植物の結果と対照植物の結果とを比較する。

前記条件では、330ppm(0.33g/l)の用量で、化合物101、104、105、107、110~118、121~125、127~134、136、137、141、148~150、152~160、162~164、166~170、201~203、204、205、206、208、209、210、211、212、213、214、215、217、

特開平2-124859 (47)

222、223、229、234~239、301、345、347、349
~351、353~356、358、359、361~370、373~
380、382~391、393~394、396、397、399、3100、
3112~3119、407、414~418、420、421、433~
442、445、450、458、505~507、616、607、608、
612、613、619、621、623及び626について、80%
以上の病気発生阻止率が観察された。

実施例93: 植物性病原土壌菌に対する活性

本発明の化合物を下記の菌類に作用させた:

Phytophthora citrophthora: 柑橘類の根に寄生する菌。真菌症及び空中部分の変形を引き起こす。

実験はいずれも次の方法で行った。まず、ジャガイモ抽出物をベースとし寒天で凝固した栄養培地を、120℃のオートクレーブで殺菌した一連のペトリ皿(各20ml)の中に過冷状態で導入する。

皿への充填時に、活性物質のアセトン溶液を所望の最終濃度が得られるような量で過冷培地に注

416、420、425~430、433~442、445、447、449、
450、458、505~507、607、608、619及び621。

本発明の化合物の使用:

本発明の化合物は、主に菌による植物の病気、特にPhytophthora sp.タイプの卵菌類(oomycete family)、例えばPhytophthora infestans(ジャガイモ又はトマトのべと病)、Phytophthora citrophthora、Phytophthora capsici、Phytophthora caclorum、Phytophthora palmivora、Phytophthora cinnamoni、Phytophthora megasperma、Phytophthora parasitica、Peronospora sp.(特にタバコべと病)、Plasmopara sp.特にPlasmopara viticola(ブドウべと病)及びPlasmopara halstedii(ヒマワリべと病)、Pseudoperonospora sp.(特にウリ科及びホップのべと病)、Bremia lactucae(レタスべと病)、並びに土壌菌類に起因する病気を防除するための殺菌剤の活性物質として使用できる。

入する。

対照として、活性物質を含まない栄養培地を前述のごときペトリ皿に同量導入する。

凝固後、各皿に同じ菌の事前培養物から得た菌糸体断片を配置することによって接種を行う。

これらの皿を5日間22℃に維持し、接種活性物質を含む皿の菌の成長と対照として使用した皿の菌の成長とを比較する。

前記条件では、30ppm(parts per million)の用量で、下記の化合物に80%以上の菌成長阻止率が観察された: 101、102、104、105、107、110~118、121~129、131~137、141、149~150、153~158、162~164、166、167、169、201~203、204、205、206、208、209、210、211、212、213、214、215、216、217、222、223、224、228、229、230、231、234~239、301、345、347、349、350、353、354、355、356、358~360、363~370、373、376~386、388~397、3110~3119、407、414~

本発明の化合物は、0.01~5kg/ha、より特定のには0.02~約1.5kg/haの用量で使用すると有利である。実際の操作では、本発明の化合物を単独で用いることは希であり、通常は組成物の一部分として使用する。これらの組成物は、植物を菌による病害から防護するために、又は植物成長調整組成物で使用し得、前述のごとき本発明の化合物の少なくとも1種類を活性物質として、農業で許容し得る固形もしくは液状不活性担体及び/又は当該活性物質に適合し且つ農業で許容し得る界面活性剤と共に含む。特に、一般的な不活性担体及び一般的な界面活性剤を使用し得る。

本明細書中の「担体(support)」という用語は、植物、種子又は土壌への活性物質の適用を容易にするための有機又は無機の天然又は合成物質を意味する。従ってこの担体は通常不活性であり、農業で特に被処理植物に関して許容し得るものでなければならない。この担体は固形(クレイ、天然

もしくは合成ケイ酸塩、シリカ、樹脂、炭、固形肥料等)、液状(水、アルコール、ケトン、石油留分、芳香族もしくはパラフィン系炭化水素もしくは塩素化炭化水素)又は気体であり得る。

本発明の組成物(濃縮された販売用のもの又は希釈状態で直接適用できるもの)は通常、0.0001～95%、好ましくは0.0005～90%の活性物質と、0～20%、好ましくは0.5～15%の界面活性剤とを含む。販売用の濃縮組成物は通常活性剤物質を0.1～95%、好ましくは0.5～90%含む。

界面活性剤はイオン系又は非イオン系の乳化剤、分散剤又は湿潤剤であってよい。その具体例としては、ポリアクリル酸塩、リグノスルホン酸塩、フェノールスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、酸化エチレンと脂肪アルコールもしくは脂肪酸もしくは脂肪アミンとの重縮合物、置換フェノール(特にアルキルフェノールもしくはアリールフェノール)、スルホコハク酸エステルの塩、タ

定剤、浸透剤、腐食防止剤、着色剤及び付着剤を含み得る。

これらの濃縮物を水で希釈すれば、特に耕地への適用に適した任意の所望濃度の乳濁液を得ることができる。以下に、乳化性濃縮物の実施例を挙げる。

実施例 CE 1

| | |
|---|--------|
| 活性物質(化合物no.101,202又は301) | 250g/l |
| エポキシ化植物油 | 25g/l |
| アルキルアリールスルホネートとポリグリコールエーテルと脂肪アルコールとの混合物 | 100g/l |
| ジメチルホルムアミド | 50g/l |
| キシレン | 575g/l |

実施例 CE 2

| | |
|------------------------------|--------|
| 活性物質(化合物no.105,206又は345) | 400g/l |
| アルカリ金属ドデシルベンゼンスルホネート | 24g/l |
| 10グラム分子の酸化エチレンで重縮合したノニルフェノール | 16g/l |

特開平2-124859(48)

ウリン誘導体(特にタウリン酸エステル)、及びポリオキシエチル化アルコールもしくはフェノールのリンエステルが挙げられる。活性物質及び/又は不活性担体が水不溶性であり且つ水が適用に必要な担体を構成する場合には、通常、少なくとも1種類の界面活性剤の存在が不可欠である。

本発明で使用する組成物は、流体、液体又は固體といったかなり多様な形態を有し得る。

流体又は液体形態の組成物としては特に、乳化性濃縮物、乳濁液、濃縮水性懸濁液、ペースト、溶液、特に水に溶解する濃縮物、濃縮有機媒質溶液(ULV=ultra low volume溶液)及びエアゾルが挙げられる。

乳化又は溶解し得る濃縮物は通常10～80%の活性物質を含み、そのまま使用できる乳濁液又は溶液は0.001～20%の活性物質を含む。乳化性濃縮物は活性物質及び溶媒の他に、必要であれば適当な補助溶媒と2～20%の適当な添加剤、例えば安

| | |
|---------|--------|
| シクロヘキサン | 200g/l |
| 芳香族溶媒 | 1 l |

これらの濃縮物を水で希釈すれば、特に葉への適用に適した任意の濃度の乳濁液を得ることができる。

沈降を起こさない安定した流体物質を得るためには、やはり噴霧によって適用できる濃縮懸濁液を製造する。これらの懸濁液は通常、10～75%の活性物質と、0.5～14.5%の界面活性剤と、0.1～10%のチキソトロピー剤と、0～10%の適当な添加剤、例えば消泡剤、腐食防止剤、安定剤、浸透剤及び付着剤と、活性物質が少ししか又は全く溶解しない担体としての水又は有機液とを含む。沈降を防止すべく、又は水の場合には凍結防止剤として、或る種の固形有機物質又は無機塩を前記担体に溶解してもよい。

以下に、本発明の濃縮水性懸濁液の実施例を挙げる。

特開平2-124859 (49)

実施例 SAC 1:

| | |
|-----------------------------|----------|
| 活性物質(化合物no.106,206又は350) | 100g/l |
| 湿潤剤(酸化エチレンとアルキルフェノールとの重縮合物) | 5g/l |
| 分散剤(ナフタレンスルホン酸Na) | 10g/l |
| 凍結防止剤(アロピレングリコール) | 100g/l |
| シクナー(多糖) | 3g/l |
| 殺生剤(ホルムアルデヒド) | 1g/l |
| 水 | 1lに対する残り |

実施例 SAC 2:

下記の成分を含む水性懸濁液を製造する:

| | |
|---|----------|
| 活性物質(化合物no.108,208又は301) | 250g/l |
| 湿潤剤(酸化エチレンとC ₁₀ 合成アルコールとの重縮合物) | 10g/l |
| 分散剤(リグノスルホン酸ナトリウム) | 15g/l |
| 凍結防止剤(尿素) | 50g/l |
| シクナー(多糖) | 2.5g/l |
| 殺生剤(ホルムアルデヒド) | 1g/l |
| 水 | 1lに対する残り |

0~5%の湿潤剤と、3~10%の分散剤と、必要であれば0~10%の1種類以上の安定剤及び/又は他の添加剤、例えば浸透剤、付着剤、凍結防止剤、着色剤等を含む。

以下に、水和剤の組成を数例挙げる。

実施例 PM1

| | |
|--|---------|
| 活性物質(化合物no.111,211又は350) | 10% |
| 8~10モルの酸化エチレンと縮合した分枝タイプの合成C ₁₀ オキソ-アルコール(湿潤剤) | 0.75% |
| 中性リグノスルホン酸カルシウム(分散剤) | 12% |
| 炭酸カルシウム(不活性充填剤) | 100%の残り |

実施例 PM 2

| | |
|------------------------------|-------|
| 活性物質(本発明の化合物no.102,202又は301) | 50% |
| 酸化エチレンと脂肪アルコールとの縮合物(湿潤剤) | 2.5% |
| 酸化エチレンとステリルフェノールとの縮合物(分散剤) | 5% |
| 白亜(不活性担体) | 42.5% |

実施例 SAC 3:

下記の成分を含む水性懸濁液を製造する:

| | |
|---|----------|
| 活性物質(化合物no.109,209又は345) | 500g/l |
| 湿潤剤(酸化エチレンとC ₁₀ 合成アルコールとの重縮合物) | 10g/l |
| 分散剤(酸化エチレンとポリアリールフェノールホスフェートとの塩化縮合物) | 50g/l |
| 凍結防止剤(アロピレングリコール) | 100g/l |
| シクナー(多糖) | 1.6g/l |
| 殺生剤(4-メチルヒドロキシ安息香酸ナトリウム) | 3.3g/l |
| 水 | 1lに対する残り |

固形状組成物の具体例としては、散布用粉末(活性物質を100%まで含み得る)及び顆粒、特に押出し、圧縮、粒状担体の含浸又は粉末からの造粒によって形成したもの(これらの顆粒における式(1)化合物の含量は0.5~80%である)。

水和剤(又は散布用粉末)は通常活性物質を10~95%含むように製造され、普通は固形担体の他に

実施例 PM 3:

実施例 PM 2と同じ成分を下記の割合で含む組成物:

| | |
|-----------------------|---------|
| 活性物質(化合物105,206又は345) | 75% |
| 湿潤剤 | 1.5% |
| 分散剤 | 8% |
| 炭酸カルシウム(不活性充填剤) | 100%の残り |

実施例 PM 4:

| | |
|----------------------------|-----|
| 活性物質(化合物no.106,206又は350) | 90% |
| 酸化エチレンと脂肪アルコールとの縮合物(湿潤剤) | 4% |
| 酸化エチレンとステリルフェノールとの縮合物(分散剤) | 6% |

これらの噴霧用粉末又は水和剤を得るためには、活性物質を適当なミキサーで他の成分と混和し、この混合物をミル又は他の適当な粉碎器で粉碎する。その結果、有利な湿潤性及び懸濁性を備えた噴霧用粉末が得られる。この種の粉末は任意の温度で水に懸濁させることができ、この懸濁液は特

特開平2-124859(50)

に植物の葉に適用する場合に極めて効果的である。

式(1)の化合物を散布用粉末の形態で使用する
こともできる。活性物質(50g)及びタルク(950g)
を含む組成物も使用できる。活性物質(20g)、微
細に分割したシリカ(10g)及びタルク(970g)を含
む組成物も使用し得る。これらの成分は混合して
粉砕し、この混合物を散布によって適用する。

散布用顆粒は粒径が0.1~2mmであり、アグロメ
レーション又は含浸によって製造し得る。これら
の顆粒は通常、0.5~25%の活性物質と、0~10%
の添加剤、例えば安定剤、低速遊離改質剤
(modification agents for slow liberation)、
結合剤及び溶媒を含む。

以下に粒状組成物の実施例を2つ挙げる。

実施例C1及びC2

| | | |
|--------------------------|-----|------|
| 活性物質(化合物no.108,208又は301) | 50g | 200g |
| アロピレングリコール | 50g | 50g |
| セチル及びポリグリコールエーテル | | |

又はベントナイトが好ましい。その場合は界面活
性剤も使用する(顆粒の2~20重量%)。界面活性
添加剤の半分以上は本質的に陰イオン系の1種類
以上の分散剤、例えばアルカリもしくはアルカリ
土類金属ポリ(ナフタレンスルホネート)又はアル
カリもしくはアルカリ土類金属リグノスルホネー
トからなる。残りは非イオン系又は陰イオン系湿
潤剤、例えばアルカリもしくはアルカリ土類金属
アルキルナフタレンスルホネートからなる。

また、不可欠ではないが、消泡剤のような他の
添加剤も添加し得る。

本発明の顆粒は、必要な成分を混合し、次いで
幾つかの公知の方法(ボールミル機、流体ベッド、
アトマイザー、押出し等)で粒状化することによ
って製造できる。この製造方法では通常、最後に粉
砕とそれに次ぐ篩分けとを行って、前記範囲の粒
度を有する顆粒を選択する。

本発明の顆粒は好ましくは押出しによって製造

| | | |
|-------------------|------|------|
| | 2.5g | 2.5g |
| ポリエチレングリコール | 35g | 35g |
| カオリン(粒度0.3~0.8mm) | 910g | 760g |

本発明の化合物は有利には、水に分散し得る顆
粒の形態に組成し得る。この種の組成物も本発明
の範囲に含まれる。

これらの分散可能な顆粒は見掛け密度が通常約
0.3~0.6であり、粒度が通常約150~2,000ミクロ
ン、好ましくは300~1,500ミクロンである。

これらの顆粒の活性物質含量は通常約1%~90
%、好ましくは25%~90%である。

顆粒の残りの成分は主に固形充填剤からなり、
顆粒に水中分散性を付与する界面活性剤も任意に
含む。これらの顆粒は、充填剤が水溶性であるか
水不溶性であるかによって2つのタイプに大別さ
れる。水溶性充填剤は無機であり得、好ましくは
有機である。尿素を用いると優れた結果が得られ
た。不溶性充填剤は無機のもの、例えばカオリン

する。下記の操作手順に従い、下記の成分を含む
分散性顆粒を製造した。

実施例C01:

活性物質(化合物no.111又は211; 90重量%)と
尿素ビーズ(10%)とをミキサーで混合する。この
混合物を有孔ローラクラッシャーで粉砕する。得
られた湿潤粉末を有孔ローラ押出し機で押出しに
かける。得られた顆粒を乾燥させ、粉砕し且つ篩
にかけて、粒度150~2000ミクロンの顆粒をより
分ける。

実施例C02

下記の成分をミキサーで混合する:

| | |
|------------------------------|-----|
| 活性物質(化合物no.105,202又は345) | 75% |
| 湿潤剤(アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウ ム) | 2% |
| 分散剤(ポリナフタレンスルホン酸ナトリウム) | 8% |
| 水不溶性不活性充填剤(カオリン) | 15% |

実施例C03

特開平2-124859 (51)

| | |
|--------------------------|-----|
| 活性物質(化合物no.105、206又は350) | 20% |
| アルキルナフタレンスルホン酸ナトリウム | 2% |
| メチレン-ビス-ナフタレンスルホン酸ナトリウム | 8% |
| カオリン | 70% |

この混合物を水の存在下で流体ベッドで粒状化し、乾燥させ、粉砕し且つ篩にかけて、粒度0.16~0.40mmの顆粒のみを得る。

これらの顆粒は単独で、所期の用量が得られるように水に溶解又は分散させて使用し得る。これらの顆粒はまた、他の活性物質と組み合わせて、特に殺菌剤の製造に使用することもできる。これらの殺菌剤は水和剤、顆粒又は懸濁液の形態を有する。

本発明の化合物はまた、特に界面重合によってポリマー壁、例えばポリアミド、ポリウレア又はポリアミドウレアをベースとする壁をもつカプセル内に対じ込めることができる有機溶液の形態に

para halstedei(ヒマワリベと病)、Pseudoperonospora sp.(特に及びホップのべと病)Brenia lactucae(レタスベと病)並びに土壌菌類によって生じる病害に対する植物の処理にも係わる。

この処理は、式(1)の化合物を活性物質として含む組成物を植物に有効量適用することによって実施される。「有効量」というのは、植物についての菌類の抑制及び破壊に効果的な量を意味する。但し、使用量は防除すべき菌類、作物の種類、気候条件及び使用化合物に応じて広い範囲で変えることができる。

実際の操作では、通常1g/hl~500g/hlの用量で良好な結果が得られる。この用量は、約10g/ha~約5000g/haのヘクタール当たり活性物質質量に相当する。

使用できる処理法の実例としては、葉又は土壌への噴霧、粉末散布、浸透、土壌への顆粒、粉末もしくはスラリーの混入、水やり、樹木への注

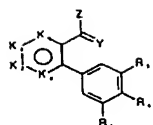
も組成できる。これらのカプセル剤は、使用時に希釈によって噴霧用スラリーを形成できるような濃縮水性分散液の形態を有する。

前述のごとく、水性分散液及び乳濁液、例えば本発明の水和剤又は乳化性濃縮物を水で希釈することによって得た組成物は、本発明で使用し得る組成物の全体的範囲内に含まれる。乳濁液は油中水又は水中油タイプであり得、マヨネーズのような粘性コンシステンシーを有する。

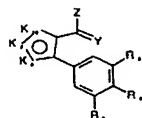
本発明は、植物性病原菌、特に Phytophthora sp. タイプの卵菌類、例えば Phytophthora infestans (ジャガイモ又はトマトのべと病)、Phytophthora citrophthora、Phytophthora capsici、Phytophthora cactorum、Phytophthora palmivora、Phytophthora cinnamomi、Phytophthora megasperma、Phytophthora parasitica、Peronospora sp.(特にタバコベと病)、Plasmopara sp.特に Plasmopara viticola(ブドウベと病)及び Plasma-

入、塩布及び種子の処理が挙げられる。

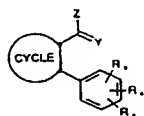
特開平 2-124859 (52)



FORMULE 1a

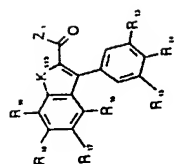


FORMULE 1b

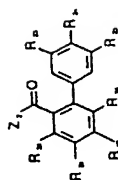


Formule 1

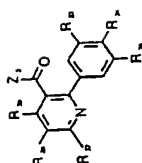
FORMULE II



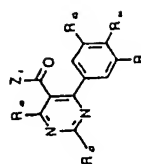
FORMULE III



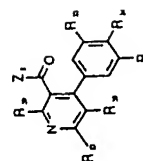
FORMULE IV



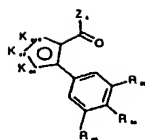
FORMULE V



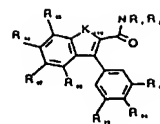
FORMULE VI



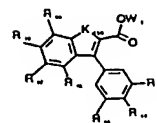
特開平 2-124859 (53)



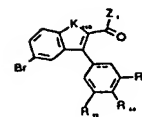
FORMULE VII



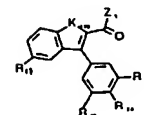
FORMULE II'



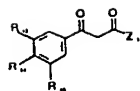
FORMULE II''



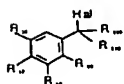
FORMULE II'''



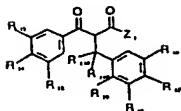
FORMULE II''



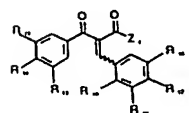
FORMULE XXXII



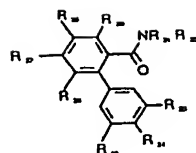
FORMULE XXXII'



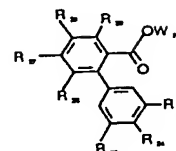
FORMULE XXXII''



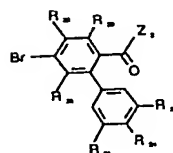
FORMULE XXXII'''



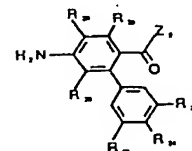
FORMULE III'



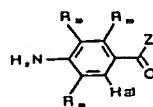
FORMULE III''



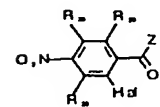
FORMULE XIII'



FORMULE XIII''

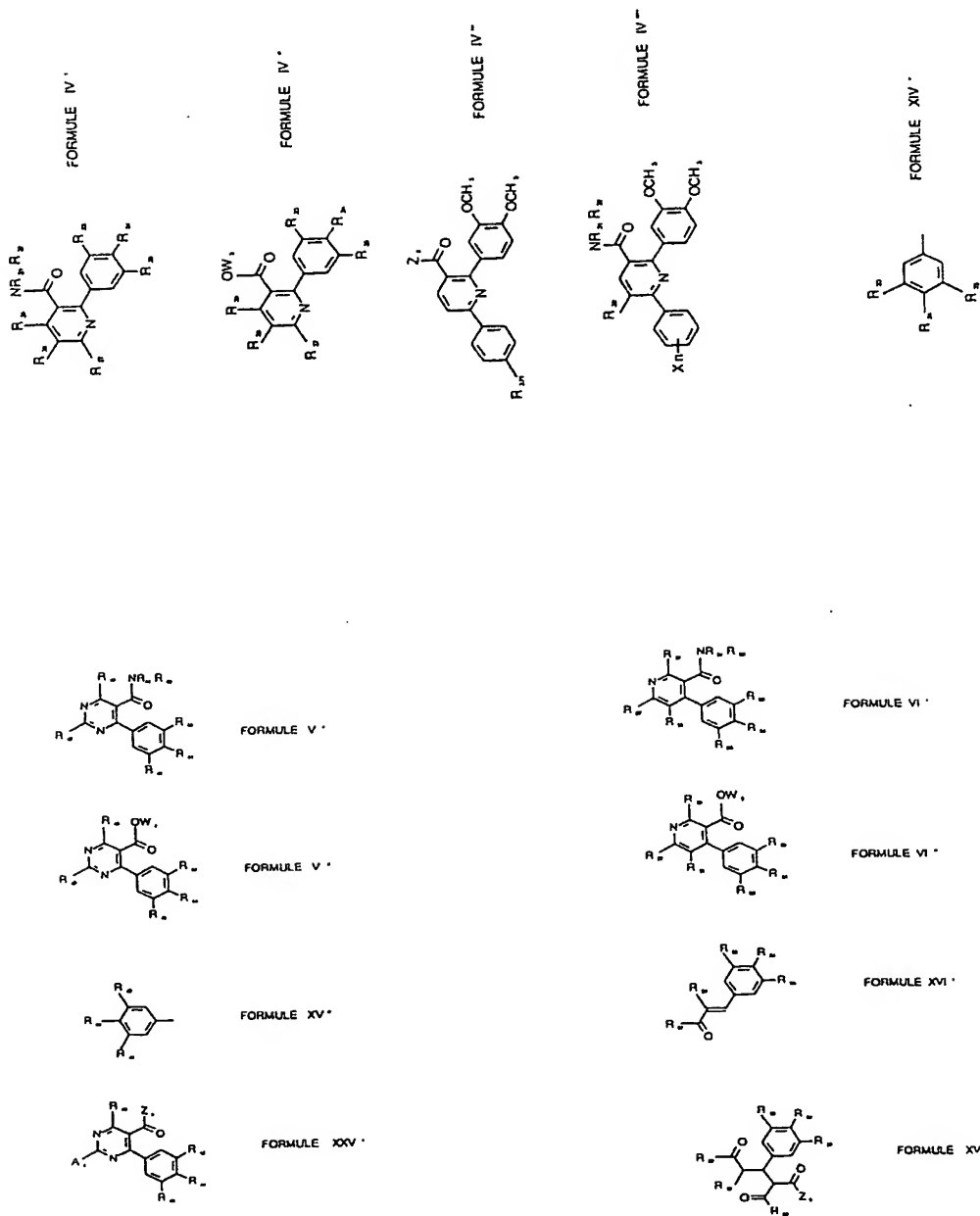


FORMULE XIII'''

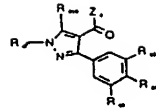


FORMULE XIII''

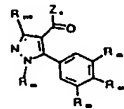
特開平2-124859 (54)



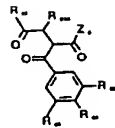
特開平 2-124859 (55)



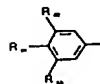
FORMULE VII'



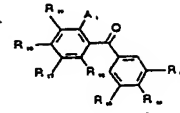
FORMULE VII''



FORMULE XVII'



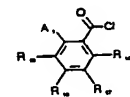
FORMULE XVII''



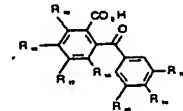
FORMULE XII'



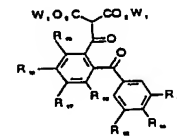
FORMULE XII''



FORMULE XII''



FORMULE XXI'



FORMULE XXI''

第 1 頁の続き

⑤Int.Cl. 5

| | | 識別記号 | 庁内整理番号 |
|--------|--------|-------|-----------|
| A 01 N | 43/12 | 1 0 1 | Z 8930-4H |
| | 43/36 | | B 8930-4H |
| | 43/40 | | B 8930-4H |
| | 43/54 | | C 8930-4H |
| | 43/56 | | E 8930-4H |
| | 43/707 | | E 8930-4H |
| | 43/84 | | E 8930-4H |
| C 07 C | 231/00 | A | 8519-4H |
| | 233/59 | | 8519-4H |
| | 233/60 | | 8519-4H |
| | 235/40 | | 8519-4H |
| | 237/24 | | 8519-4H |
| | 259/08 | | 7327-4H |
| | 323/62 | | 8217-4H |
| | 327/46 | | 7419-4H |
| | 327/48 | | 7419-4H |
| | 211/18 | | 7180-4C |
| C 07 D | 213/81 | A | 8314-4C |
| | 231/14 | | 6529-4C |
| | 233/90 | | 7624-4C |
| | 239/28 | | 6529-4C |
| | 239/34 | | 6529-4C |
| | 239/38 | | 6529-4C |
| | 249/06 | | 7624-4C |
| | 295/18 | | 7822-4C |
| | 307/85 | | 7822-4C |
| | 333/70 | | |
| | 521/00 | | |

特開平 2-124859 (56)

| | |
|--------|--|
| 優先権主張 | ⑫1989年 4月25日 ⑬フランス(F R) ⑭89 05774 |
| | ⑮1989年 7月 3日 ⑯フランス(F R) ⑰89 09150 |
| | ⑱1989年 7月13日 ㉑フランス(F R) ㉒89 09742 |
| ⑳発 明 者 | フィリップ・ドウリ フランス国、69370・サン・デイディエ・オ・モン・ドール、 シュマン・デ・リビエール・14 |
| ㉓発 明 者 | クリスティーヌ・バイ フランス国、69450・サン・シール・オ・モン・ドール、 ラ リュ・ネルビユー・21 |